

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Daklinza 30 mg filmtabletta

Daklinza 60 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### Daklinza 30 mg filmtabletta

Minden filmtabletta daklataszvir-dihidrokloridot tartalmaz, ami 30 mg daklataszvirral egyenértékű.

### Daklinza 60 mg filmtabletta

Minden filmtabletta daklataszvir-dihidrokloridot tartalmaz, ami 60 mg daklataszvirral egyenértékű.

### Ismert hatású segédanyag(ok)

Minden 30 mg-os filmtabletta 58 mg laktózt (vízmentes) tartalmaz.

Minden 60 mg-os filmtabletta 116 mg laktózt (vízmentes) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

### Daklinza 30 mg filmtabletta

Zöld, mindkét oldalán domború, ötszögletű, 7,2 mm × 7,0 mm-es tabletták, egyik oldalán „BMS”, a másik oldalán „213” mélynyomással.

### Daklinza 60 mg filmtabletta

Világoszöld, mindkét oldalán domború, ötszögletű, 9,1 mm × 8,9 mm-es tabletták, egyik oldalán „BMS”, a másik oldalán „215” mélynyomással.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Daklinza más gyógyszerekkel kombinációban a hepatitis C vírus (HCV) okozta krónikus fertőzés kezelésére javallott felnőtteknél (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

A HCV genotípus specifikus aktivitást lásd a 4.4 és 5.1 pontban.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Daklinza-kezelést a krónikus hepatitis C kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

### Adagolás

A Daklinza javasolt adagja naponta egyszer 60 mg, szájon át bevéve, étellel együtt vagy anélkül.

A Daklinza-t más gyógyszerekkel kombinációban kell adni. A Daklinza-kezelés elkezdése előtt el kell olvasni a terápiás sémában alkalmazott egyéb gyógyszerek alkalmazási előírását is.

### **1. táblázat: Javasolt kezelés az interferon nélküli Daklinza kombinált kezelés esetén**

Betegpopuláció*	Adagolási rend és a kezelés időtartama
<i>HCV 1. vagy 4. GT</i>	
Betegek cirrhosis nélkül	Daklinza + szofoszbuvir 12 héten át
Betegek cirrhosisal <i>CP A vagy B stádium</i>	Daklinza + szofoszbuvir + ribavirin 12 héten át vagy Daklinza + szofoszbuvir (ribavirin nélkül) 24 héten át
<i>CP C stádium</i>	Daklinza + szofoszbuvir +/- ribavirin 24 héten át (lásd 4.4 és 5.1 pont)
<i>HCV 3. GT</i>	
Betegek cirrhosis nélkül	Daklinza + szofoszbuvir 12 héten át
Betegek cirrhosisal	Daklinza + szofoszbuvir +/- ribavirin 24 héten át (lásd 5.1 pont)
<i>Májtranszplantációt követően kiújuló HCV fertőzés (1., 3. vagy 4. GT)</i>	
Betegek cirrhosis nélkül	Daklinza + szofoszbuvir + ribavirin 12 héten át (lásd 5.1 pont)
Betegek A vagy B stádiumú CP cirrhosisal 1. vagy 4. GT 3. GT	Daklinza + szofoszbuvir + ribavirin 12 héten át Daklinza + szofoszbuvir +/- ribavirin 24 héten át
Betegek C stádiumú CP cirrhosisal	Daklinza + szofoszbuvir +/- ribavirin 24 héten át (lásd 4.4 és 5.1 pont)

GT: genotípus; CP: Child-Pugh

\* Beleértve a nyílt immundeficiencia vírus (HIV) társfertőzésben szenvedő betegeket is. A HIV vírusellenes szeréssel történő együttes adagolásra vonatkozó javaslatokat lásd a 4.5 pontban.

### Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin

Ez egy alternatív javasolt adagolási rend 4. genotípusú fertőzésben szenvedő betegeknél, cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosisal. A Daklinza-t 24 héten át kell adni, 24-48 hétig peginterferon alfával és ribavirinnel kombinálva:

- Ha a betegnél a HCV-RNS nem kimutatható sem 4 hetes, sem 12 hetes kezelés után, a terápiás séma mindhárom összetevőjét folytatni kell, összesen 24 hétig.
- Ha a beteg HCV-RNS-szintje detektálhatatlanná vált, de nem mindkét (4 és 12 hét utáni) időpontban, akkor 24 hét után abba kell hagyni a Daklinza-t, a peginterferon alfa- és ribavirin-kezelést pedig összesen 48 hetes időtartamig folytatni kell.

### Ribavirin adagolási útmutatók

A Daklinza-val kombinációban adott ribavirin adagja a testtömegén alapul (a < 75 kg-os betegeknek 1000 mg, a ≥ 75 kg-os betegeknek pedig 1200 mg). Lásd a ribavirin alkalmazási előírását.

Child-Pugh A, B vagy C stádiumú cirrhosisban szenvedő betegeknél, vagy májtranszplantációt követően kiújuló HCV fertőzés esetén a ribavirin javasolt kezdő adagja napi 600 mg étkezés közben. Ha a kezdő adag jól tolerálható, az adag maximum napi 1000 vagy 1200 mg-ig (a határérték 75 kg) emelhető. Ha a kezdő adag nem jól tolerálható, a dózist a haemoglobin és kreatinin-clearance értékek alapján klinikailag indokolt mértékben csökkenteni kell (lásd 2. táblázat).

### 2. táblázat: A ribavirin adagolási útmutatói Daklinza rezsimmel történő együttes alkalmazás esetén cirrhotikus vagy szervtranszplantáción átesett betegeknél

Laboratóriumi érték/ Klinikai feltétel	Ribavirin adagolási útmutató
Haemoglobin	
>12 g/dl	napi 600 mg
> 10 ≤12 g/dl	napi 400 mg
> 8,5 ≤10 g/dl	napi 200 mg
≤8,5 g/dl	A ribavirin kezelést meg kell szakítani
Kreatinin clearance	
>50 ml/perc	A fenti, haemoglobinra vonatkozó útmutatót kell követni
>30 to ≤50 ml/perc	Másnaponta 200 mg
≤30 ml/perc vagy haemodialysis	A ribavirin kezelést meg kell szakítani

### Dózismódosítás, a kezelés megszakítása és a kezelés abbahagyása

A mellékhatások kezelése érdekében a Daklinza dózisének módosítása nem javasolt. Ha mellékhatások miatt a terápiás séma egyes összetevőivel végzett kezelés megszakítása szükséges, akkor sem adható a Daklinza monoterápiában.

A Daklinza és szofosbuvir kombináció esetében nincs a vírusellenes kezelés leállítására vonatkozó szabály.

### A kezelés megszakítása azon betegek esetében, akiknél a Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin kezelés során nem megfelelő a virológiai válasz

Azok a betegek, akiknél a kezelés során nem alakul ki virológiai válasz, valószínűleg nem fogják elérni a tartós virológiai választ (SVR), ezért ezeknél a betegeknél ajánlott a kezelés megszakítása. A kezelés megszakítását igénylő HCV-RNS küszöbértékek (azaz a kezelés leállítására vonatkozó szabályok) a 3. táblázatban találhatók.

### 3. táblázat: A kezelés leállítására vonatkozó szabályok a Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin kombinációt kapó, és a kezelés során nem megfelelő virológiai választ elérő betegek esetében

HCV-RNS	Teendő
4. kezelési hét: >1000 NE/ml	Hagyja abba a Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin kombináció alkalmazását
12. kezelési hét: ≥25 NE/ml	Hagyja abba a Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin kombináció alkalmazását
24. kezelési hét: ≥25 NE/ml	Hagyja abba a peginterferon alfa + ribavirin kombináció alkalmazását (a Daklinza alkalmazása a 24. héten véget ér)

*Adagolásra vonatkozó javaslat egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek esetén*

*A citokróm P450 3A4 enzim (CYP3A4) erős inhibitorai:*

A Daklinza dózisát naponta egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni, ha a CYP3A4 erős inhibitoraival adják egyidejűleg.

*A CYP3A4 közepesen erős induktorai:*

A Daklinza dózisát naponta egyszer 90 mg-ra kell emelni, ha a CYP3A4 közepesen erős induktoraival adják egyidejűleg. Lásd 4.5 pont.

*Kihagyott adagok*

A betegeket arra kell utasítani, hogy ha kimarad egy Daklinza adag, az adagot amilyen hamar csak lehet, be kell bevenni, ha az a tervezett adagolási időhöz képest 20 órán belül eszükbe jut. Ha azonban a kihagyott adag a tervezett adagolási időhöz képest több mint 20 óra múlva jut eszükbe, hagyják ki az adagot, és a következő dózist a megfelelő időpontban vegyék be.

*Speciális populációk*

*Idősek*

A  $\geq 65$  éves betegeknél nem szükséges a Daklinza dózisának módosítása (lásd 5.2 pont).

*Vesekárosodás*

Nem szükséges a Daklinza dózisának módosítása olyan betegeknél, akik bármilyen mértékű vesekárosodásban szenvednek (lásd 5.2 pont).

*Májkárosodás*

Nem szükséges a Daklinza dózisának módosítása az enyhe (Child-Pugh A stádium, 5-6 pont), közepes mértékű (Child-Pugh B, 7-9 pont) vagy súlyos (Child-Pugh C,  $\geq 10$  pont) májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

*Gyermekek és serdülők*

A Daklinza biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

*Az alkalmazás módja*

A Daklinza-t szájon át kell szedni, étellel együtt vagy anélkül. A betegeket arra kell utasítani, hogy a tablettát egészben nyeljék le. A filmtablettát a hatóanyag kellemetlen íze miatt nem szabad összerágni vagy összetörni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Egyidejű alkalmazás olyan gyógyszerekkel, amelyek a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) és a P-glikoprotein transzporter (P-gp) erős induktorai, ezáltal alacsonyabb expozícióhoz és a Daklinza hatásosságának csökkenéséhez vezethetnek. Ezek közé a hatóanyagok közé tartozik többek között a fenitoin, a karbamazepin, az oxkarbazepin, a fenobarbitál, a rifampicin, a rifabutin, a rifapentin, a szisztémás dexametazon és a lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*) gyógynövénykészítmény.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A Daklinza-t tilos monoterápiában alkalmazni. A Daklinza-t a krónikus HCV-fertőzés kezelésére más gyógyszerekkel kombinációban kell alkalmazni (lásd 4.1 és 4.2 pont).

*Súlyos bradikardia és szívblokk*

A súlyos bradikardia és szívblokk eseteit figyelték meg a Daklinza-nak a szofosbuvirral kombinációban történő alkalmazásakor, ha azt amiodaronnal együttesen kapta a beteg, függetlenül

attól, hogy más, a pulzusszámot csökkentő gyógyszert szedett-e. Ennek a gyógyszerkölcsonhatásnak a mechanizmusa nem ismert.

Az amiodaron egyidejű alkalmazása a szofoszbuvir és a közvetlenül ható vírusellenes szerek klinikai fejlesztése során korlátozott volt. Az esetek potenciálisan életet veszélyeztetőek, ezért az amiodaron a Daklinza- és szofoszbuvir-kezelést kapó betegeknek csak akkor alkalmazható, ha az egyéb alternatív antiaritmiás kezelések nem tolerálhatók vagy ellenjavalltak.

Amennyiben szükségesnek tartják az amiodaron egyidejű alkalmazását, a Daklinza-val kombinált szofoszbuvir-kezelés elkezdésekor ajánlott a beteget szoros megfigyelés alatt tartani. A bradiaritmia szempontjából magas kockázatúként azonosított betegek 48 órán keresztül folyamatosan meg kell figyelni megfelelő klinikai környezetben.

Az amiodaron hosszú felezési ideje miatt azoknál a betegeknek is megfelelő monitorozást kell végezni, akik az előző néhány hónap során hagyták abba az amiodaron kezelést, és el kell kezdeniük a Daklinza-val kombinált szofoszbuvir-kezelést.

Minden, a Daklinza-t és szofoszbuvirt amiodaronnal kombinációban kapó beteg – függetlenül attól, hogy más, a pulzusszámot csökkentő gyógyszert szed-e – figyelmét fel kell hívni a bradikardia és a szívblokk tüneteire, illetve arra, hogy sürgősen forduljon orvoshoz, amennyiben ezeket tapasztalja.

#### Genotípus-specifikus aktivitás

A különböző HCV-genotípusok esetén javasolt adagolási rendeket lásd a 4.2 pontban. A genotípus-specifikus virológiai és klinikai aktivitást lásd az 5.1 pontban.

A 2. genotípusú fertőzés Daklinza-val és szofoszbuvirral történő kezelését alátámasztó adatok korlátozottak.

Az ALLY-3 (AI444218) vizsgálatból származó adatok alátámasztják a Daklinza + szofoszbuvir 12 hetes kezelési időtartamát a korábban még nem kezelt és kezelésben már részesült, 3. genotípusú fertőzésben szenvedő, nem cirrhotikus betegeknek. A cirrhotikus betegeknek alacsonyabb tartós virológiai válaszarányokat figyeltek meg (lásd 5.1 pont). A kivételes körülmények által indokolt alkalmazással zajló programokból származó adatok, amelyekben 3. genotípusú fertőzésben és cirrhotikusban szenvedő betegek vettek részt, alátámasztják a Daklinza + szofoszbuvir 24 hetes alkalmazását ezeknél a betegeknek. Az adagolási rend ribavirinnel történő kiegészítésének relevanciája nem világos (lásd 5.1 pont).

Korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre a Daklinza + szofoszbuvir kombinációnak a 4. és 6. genotípusú HCV-fertőzött betegeknek történő alkalmazására vonatkozóan. Az 5. genotípusú betegek vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok (lásd 5.1 pont).

#### Child-Pugh C stádiumú májbetegségben szenvedő betegek

A Daklinza HCV-fertőzött és kezelésében mutatott biztonságosságát és hatásosságát Child-Pugh C stádiumú májbetegségben szenvedő betegeknek az ALLY-1 (AI444215, Daklinza + szofoszbuvir + ribavirin 12 héten át) klinikai vizsgálatban állapították meg; az SVR arányok azonban alacsonyabban voltak, mint a Child-Pugh A és B stádiumú betegségben szenvedőknél. Ezért Child-Pugh C stádiumú betegeknek a 24 héten át adott Daklinza + szofoszbuvir +/- ribavirin konzervatív adagolási rend javasolt. A kezelés az adott beteg klinikai vizsgálata alapján ribavirinnel kiegészíthető.

Hepatitis B vírus (HBV) reaktiválódást, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek direkt hatású antivirális szerekkel való kezelés alatt vagy után. A kezelés megkezdése előtt minden betegnek HBV szűrővizsgálatot kell végezni. HBV/HCV társfertőzésben szenvedő betegeknek fennáll a HBV reaktiválódás kockázata, ezért őket az érvényes klinikai irányelveknek megfelelően kell monitorozni és kezelni.

#### Ismételt kezelés daklataszvirrel

A Daklinza hatásosságát a korábban NS5A gátlót kapó betegek ismételt kezelési sémájának részeként nem állapították meg.

### Terhesség és fogamzásgátlási előfeltételek

A Daklinza nem alkalmazható terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. A nagy hatékonyságú fogamzásgátlást a Daklinza-kezelés befejezése után 5 hétig folytatni kell (lásd 4.6 pont).

Ha a Daklinza-t ribavirinnel kombinációban alkalmazzák, akkor annak a gyógyszernek az ellenjavallatai és a vele kapcsolatos figyelmeztetések is érvényesek. A ribavirin-expozíciónak kitett összes állatfajnál jelentős teratogén és/vagy embriocid hatásokat igazoltak. Ezért a nőbetegeknél és a férfi betegek nőpartnereinél rendkívüli elővigyázatosság szükséges a terhesség elkerülése érdekében (lásd a ribavirin alkalmazási előírását).

### Kölcsönhatás gyógyszerekkel

A Daklinza egyidejű alkalmazása megváltoztathatja más gyógyszerek koncentrációját, és más gyógyszerek megváltoztathatják a daklatszvir koncentrációját. Kérjük, olvassa el a 4.3 pontban azoknak a gyógyszereknek a felsorolását, amelyek Daklinza-val együtt történő alkalmazása ellenjavallt a terápiás hatás potenciális csökkenése miatt. Az igazolt és egyéb, potenciálisan jelentős gyógyszerkölcsönhatásokért kérjük, olvassa el a 4.5 pontot.

### Alkalmazás cukorbetegyeknél

A cukorbetegyek javulást tapasztalhatnak a vércukorszint szabályozása terén, ami tünetekkel járó hypoglycaemiát okozhat a HCV direkt hatású antivirális készítménnyel történő kezelés elkezdését követően. A direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápiát elkezdő cukorbetegyek glükózszintjét szorosan monitorozni kell – különösen az első három hónapban –, és szükség esetén a cukorbetegségekre szedett gyógyszereit módosítani kell. A beteg diabetikus kezeléséért felelős kezelőorvost tájékoztatni kell a direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápia megkezdéséről.

### Gyermekek és serdülők

A Daklinza alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem javasolt, mert a biztonságosságát és hatásosságát ebben a populációban nem igazolták.

### Fontos információk a Daklinza egyes összetevőiről

A Daklinza laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

### Kontrollált nátrium diétát tartó betegek

A Daklinza 90 mg-os maximális adagja kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz lényegében nátrium-mentes.

## **4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

### Az egyidejű alkalmazás ellenjavallatai (lásd 4.3 pont)

Ellenjavallt a Daklinza kombinált alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek erősen indukálják a CYP3A4-ot és a P-gp-t, pl. a fenitoin, a karbamazepin, az oxkarbazepin, a fenobarbitál, a rifampicin, a rifabutin, a rifapentin, a szisztémás dexametazon és a lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*) gyógygyógyéremkészítmény, mert ez alacsonyabb expozícióhoz és a Daklinza hatásosságának csökkenéséhez vezethet.

### Más gyógyszerekkel való kölcsönhatás lehetősége

A daklatszvir a CYP3A4, a P-gp és a szerves kation-transzporter (OCT) 1 szubsztrátja. A CYP3A4 és a P-gp erős vagy közepesen erős induktorai csökkenthetik a daklatszvir plazmaszintjét és terápiás hatását. Erős CYP3A4- és P-gp-induktorokkal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt, míg a Daklinza dózisának módosítása javasolt, amikor közepesen erős CYP3A4- és P-gp-inhibitorokkal adják együtt (lásd 4. táblázat). A CYP3A4 erős inhibitorai megnövelhetik a daklatszvir plazmaszintjét. A Daklinza dózisának módosítása javasolt, amikor a CYP3A4 erős inhibitoraival együtt alkalmazzák (lásd 4. táblázat). Az olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazásának, amelyek csak a P-gp vagy az OCT1 aktivitást gátolják, valószínűleg korlátozott hatása van a daklatszvir-expozícióra.

A daklatszvir gátolja a P-gp-t, a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) 1B1-et, az OCT1-et, valamint az emlőrákrezisztencia fehérjét (BCRP). A Daklinza alkalmazása növelheti a P-gp, az OATP 1B1, OCT1, illetve a BCRP szubsztrátjai közé tartozó gyógyszerek szisztémás expozícióját, ami fokozhatja vagy megnyújthatja azok terápiás hatását és mellékhatásait. Elővigyázatosság szükséges, ha a gyógyszer terápiás tartománya szűk (lásd 4. táblázat).

A daklatszvir nagyon gyenge CYP3A4-induktor és 13%-kal csökkentette a midazolám expozícióját. Azonban, mivel ez korlátozott hatás, az egyidejűleg alkalmazott CYP3A4-szubsztrátok dózisének módosítása nem szükséges.

A terápiás sémában lévő egyéb gyógyszerek gyógyszerkölsönhatásaival kapcsolatban olvassa el a megfelelő alkalmazási előírást.

**K-vitamin antagonistákkal kezelt betegek:**

Mivel a Daklinza-kezelés alatt változhat a májfunkció, a Nemzetközi Normalizált Ráta (INR) értékének szoros monitorozása javasolt.

**A kölcsönhatások táblázatos összefoglalása**

A 4. táblázat ad tájékoztatást a daklatszvirrel végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatokról, beleértve az igazolt vagy a potenciálisan jelentős gyógyszerkölsönhatásokkal kapcsolatos klinikai javaslatokat is. A koncentráció klinikailag jelentős növekedését a „↑”, klinikailag jelentős csökkenését a „↓”, és a klinikailag jelentős változás hiányát a „↔” jel mutatja. A geometriai átlagok aránya – zárójelben a 90%-os konfidencia-intervallummal – is fel van tüntetve, ha rendelkezésre áll. Ha másképp nincs feltüntetve, a 4. táblázatban bemutatott vizsgálatokat egészséges felnőtt vizsgálati alanyokkal végezték. A táblázat nem tartalmaz minden kölcsönhatást.

**4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerekkel történő együttes adás esetén**

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<b>ANTIVIRÁLIS SZEREK - HCV</b>		
<i>Nukleotid-analóg polimerázgátló</i>		
<b>Szofoszbuvir, naponta egyszer 400 mg</b> (naponta egyszer 60 mg daklatszvir)  A vizsgálatot krónikus HCV-fertőzésben szenvedő betegekkel végezték	↔ Daklatszvir* AUC: 0,95 (0,82, 1,10) C <sub>max</sub> : 0,88 (0,78, 0,99) C <sub>min</sub> : 0,91 (0,71, 1,16)  ↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95, 1,08) C <sub>max</sub> : 0,8 (0,77, 0,90) C <sub>min</sub> : 1,4 (1,35, 1,53)  *A daklatszvirt egy korábbi referenciacsoporttal hasonlították össze (a naponta egyszer 60 mg daklatszvirrel plusz peginterferon alfával és ribavirinnel végzett 3 vizsgálatból származó adatokból). **GS-331007 a prodrug szofoszbuvir fő keringő metabolitja.	Nem szükséges a Daklinza vagy a szofoszbuvir dózisének módosítása.



**4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerrel történő együttes adás esetén**

Gyógyszerek terápiás területeként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<i>Proteázgátlók (PI)</i>		
<b>Boceprevir</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>A boceprevir okozta CYP3A4-gátlás miatt várható:</i> ↑ Daklataszvir	A Daklinza dózisát naponta egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni, boceprevirrel vagy a CYP3A4 más erős inhibitoraival történő egyidejű alkalmazás esetén.
<b>Szimeprevir naponta egyszer 150 mg</b> (naponta egyszer 60 mg daklataszvir)	↑ Daklataszvir AUC: 1,96 (1,84, 2,10) C <sub>max</sub> : 1,50 (1,39, 1,62) C <sub>min</sub> : 2,68 (2,42, 2,98)  ↑ Szimeprevir AUC: 1,44 (1,32, 1,56) C <sub>max</sub> : 1,39 (1,27, 1,52) C <sub>min</sub> : 1,49 (1,33, 1,67)	Nem szükséges a Daklinza vagy a szimeprevir dózisának módosítása.
<b>Telaprevir 500 mg 12 óránként</b> (naponta egyszer 20 mg daklataszvir)	↑ Daklataszvir AUC: 2,32 (2,06, 2,62) C <sub>max</sub> : 1,46 (1,28, 1,66)  ↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84, 1,04) C <sub>max</sub> : 1,01 (0,89, 1,14)	A Daklinza dózisát naponta egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni, telaprevirrel vagy a CYP3A4 más erős inhibitoraival történő egyidejű alkalmazás esetén.
<b>Telaprevir 750 mg 8 óránként</b> (naponta egyszer 20 mg daklataszvir)	↑ Daklataszvir AUC: 2,15 (1,87, 2,48) C <sub>max</sub> : 1,22 (1,04, 1,44)  ↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95, 1,03) C <sub>max</sub> : 1,02 (0,95, 1,09)  A telaprevir okozta CYP3A4-gátlás.	
<i>Egyéb HCV antivirális szerek</i>		

**4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerrel történő együttes adás esetén**

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<p><b>Peginterferon alfa, 180 µg hetente egyszer és ribavirin 1000 mg vagy 1200 mg naponta, két részre osztva</b> (naponta egyszer 60 mg daklataszvir)</p> <p>A vizsgálatot krónikus HCV-fertőzésben szenvedő betegekkel végezték</p>	<p>↔ Daklataszvir AUC: ↔* C<sub>max</sub>: ↔* C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ Peginterferon alfa C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ Ribavirin AUC: 0,94 (0,80, 1,11) C<sub>max</sub>: 0,94 (0,79, 1,11) C<sub>min</sub>: 0,98 (0,82, 1,17)</p> <p>*A daklataszvir farmakokinetikai paraméterei, amikor peginterferon alfával és ribavirinnel együtt adták ebben a vizsgálatban, hasonlóak voltak a HCV-fertőzött betegek vizsgálatában adott 14 napos daklataszvir-monoterápiával megfigyeltéhez. A peginterferon alfát, ribavirint és daklataszvirkapó betegeknél a peginterferon alfa koncentrációja maradékhatas idején hasonló volt ahhoz, mint amit a peginterferon alfát, ribavirint és placebót kapó betegeknél észleltek.</p>	<p>Nem szükséges a Daklinza, a peginterferon alfa vagy a ribavirin dózisének módosítása.</p>
<b>ANTIVIRÁLIS SZEREK - HIV vagy HCV</b>		
<i>Proteázgátlók (PI)</i>		
<p><b>Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, naponta egyszer</b> (naponta egyszer 20 mg daklataszvir)</p>	<p>↑ Daklataszvir AUC*: 2,10 (1,95, 2,26) C<sub>max</sub>*: 1,35 (1,24, 1,47) C<sub>min</sub>*: 3,65 (3,25, 4,11)</p> <p>A ritonavir okozta CYP3A4-gátlás</p> <p>*az eredményeket a 60 mg-os dózusra normalizálták.</p>	<p>A Daklinza dózisát naponta egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni, ha atazanavirrel/ritonavirrel, atazanavirrel/kobicisztáttal vagy a CYP3A4 más erős inhibitoraival adják egyidejűleg.</p>
<p><b>Atazanavir/kobicisztát</b></p>	<p>A kölcsönhatást nem vizsgálták. Az atazanavir/kobicisztát okozta CYP3A4-gátlás miatt várható: ↑ Daklataszvir</p>	

**4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerrel történő együttes adás esetén**

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<b>Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg, naponta egyszer</b> (naponta egyszer 30 mg daklataszvir)	↔ Daklataszvir AUC: 1,41 (1,32, 1,50) C <sub>max</sub> : 0,77 (0,70, 0,85)  ↔ Darunavir AUC: 0,90 (0,73, 1,11) C <sub>max</sub> : 0,97 (0,80, 1,17) C <sub>min</sub> : 0,98 (0,67, 1,44)	Nem szükséges a naponta egyszer 60 mg Daklinza, a darunavir/ritonavir (naponta egyszer 800/100 mg vagy naponta kétszer 600/100 mg) vagy a darunavir/kobicisztát dózisának módosítása.
<b>Darunavir/kobicisztát</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Várható:</i> ↔ Daklataszvir	
<b>Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, naponta kétszer</b> (naponta egyszer 30 mg daklataszvir)	↔ Daklataszvir AUC: 1,15 (1,07, 1,24) C <sub>max</sub> : 0,67 (0,61, 0,74)  ↔ Lopinavir* AUC: 1,15 (0,77, 1,72) C <sub>max</sub> : 1,22 (1,06, 1,41) C <sub>min</sub> : 1,54 (0,46, 5,07)  * a 60 mg daklataszvir lopinavirra gyakorolt hatása erősebb lehet.	Nem szükséges a naponta egyszer 60 mg Daklinza vagy a lopinavir/ritonavir dózisának módosítása.
<i>Nukleozid/nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k)</i>		
<b>Tenofovir-dizoproxil-fumarát, naponta egyszer 300 mg</b> (naponta egyszer 60 mg daklataszvir)	↔ Daklataszvir AUC: 1,10 (1,01, 1,21) C <sub>max</sub> : 1,06 (0,98, 1,15) C <sub>min</sub> : 1,15 (1,02, 1,30)  ↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05, 1,15) C <sub>max</sub> : 0,95 (0,89, 1,02) C <sub>min</sub> : 1,17 (1,10, 1,24)	Nem szükséges a Daklinza vagy a tenofovir dózisának módosítása.
<b>Lamivudin Zidovudin Emtricitabin Abakavir Didanozin Sztavudin</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Várható:</i> ↔ Daklataszvir ↔ NRTI	Nem szükséges a Daklinza vagy az NRTI dózisának módosítása.
<i>Nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NNRTI-k)</i>		
<b>Efavirenz, naponta egyszer 600 mg</b> (daklataszvir, naponta egyszer 60 mg/naponta egyszer 120 mg)	↓ Daklataszvir AUC*: 0,68 (0,60, 0,78) C <sub>max</sub> *: 0,83 (0,76, 0,92) C <sub>min</sub> *: 0,41 (0,34, 0,50)  Az efavirenz okozta CYP3A4-indukció  *az eredményeket 60 mg-os dózissal normalizálták.	Az efavirenzzel történő egyidejű alkalmazásakor a Daklinza dózisát naponta egyszer 90 mg-ra kell emelni.

**4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerrel történő együttes adás esetén**

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<b>Etravirin Nevirapin</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Az etravirin vagy nevirapin okozta CYP3A4-indukció miatt várható:</i> ↓ Daklatazsvir	A Daklinza és etravirin vagy nevirapin egyidejű alkalmazása nem javasolt az adatok hiánya miatt.
<b>Rilpivirin</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Várható:</i> ↔ Daklatazsvir ↔ Rilpivirin	Nem szükséges a Daklinza vagy a rilpivirin dózisának módosítása.
<i>Integrázgátlók</i>		
<b>Dolutegravir, naponta egyszer 50 mg</b> (naponta egyszer 60 mg daklatazsvir)	↔ Daklatazsvir AUC: 0,98 (0,83; 1,15) C <sub>max</sub> : 1,03 (0,84; 1,25) C <sub>min</sub> : 1,06 (0,88; 1,29)  ↑ Dolutegravir AUC: 1,33 (1,11; 1,59) C <sub>max</sub> : 1,29 (1,07; 1,57) C <sub>min</sub> : 1,45 (1,25; 1,68)  Daklatazsvir okozta P-gp- és BCRP-gátlás.	Nem szükséges a Daklinza vagy a dolutegravir dózisának módosítása.
<b>Raltegravir</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Várható:</i> ↔ Daklatazsvir ↔ Raltegravir	Nem szükséges a Daklinza vagy a raltegravir dózisának módosítása.
<b>Elvitegravir, kobicisztát, emtricitabin, tenofovir-dizoproxil-fumarát</b>	Ezen fix dózisu, kombinált tabletta esetén a kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>A kobicisztát okozta CYP3A4-gátlás miatt várható:</i> ↑ Daklatazsvir	A Daklinza dózisát naponta egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni, ha kobicisztáttal vagy a CYP3A4 más, erős inhibitoraival adják egyidejűleg.
<i>Fúziógátló</i>		
<b>Enfuvirtid</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Várható:</i> ↔ Daklatazsvir ↔ Enfuvirtid	Nem szükséges a Daklinza vagy az enfuvirtid dózisának módosítása.
<i>CCR5-receptor antagonisták</i>		
<b>Maravirok</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Várható:</i> ↔ Daklatazsvir ↔ Maravirok	Nem szükséges a Daklinza vagy a maravirok dózisának módosítása.
<b>SAVCSÖKKENTŐ SZEREK</b>		
<i>H<sub>2</sub>-receptor antagonisták</i>		
<b>Famotidin, 40 mg, egyszeri adag</b> (60 mg daklatazsvir, egyszeri adag)	↔ Daklatazsvir AUC: 0,82 (0,70, 0,96) C <sub>max</sub> : 0,56 (0,46, 0,67) C <sub>min</sub> : 0,89 (0,75, 1,06)  A gyomor pH-ja nő	Nem szükséges a Daklinza dózisának módosítása.

**4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerrel történő együttes adás esetén**

Gyógyszerek terápiás területeként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<i>Protonpumpa-gátlók</i>		
<b>Omeprazol, naponta egyszer 40 mg</b> (60 mg daklataszvir, egyszeri adag)	↔ Daklataszvir AUC: 0,84 (0,73, 0,96) C <sub>max</sub> : 0,64 (0,54, 0,77) C <sub>min</sub> : 0,92 (0,80, 1,05)  A gyomor pH-ja nő	Nem szükséges a Daklinza dózisának módosítása.
<b>ANTIBAKTERIÁLIS SZEREK</b>		
<b>Klaritromicin Telitromicin</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Az antibakteriális szer okozta CYP3A4-gátlás miatt várható:</i> ↑ Daklataszvir	A Daklinza dózisát naponta egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni, ha klaritromicinnel, telitromicinnel vagy a CYP3A4 más erős inhibitoraival adják egyidejűleg.
<b>Eritromicin</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Az antibakteriális hatású szer okozta CYP3A4-gátlás miatt várható:</i> ↑ Daklataszvir	A Daklinza eritromicinnel történő alkalmazása a daklataszvir emelkedett koncentrációját eredményezheti. Elővigyázatosság javasolt.
<b>Azitromicin Ciprofloxacín</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Várható:</i> ↔ Daklataszvir ↔ Azitromicin vagy ciprofloxacín	Nem szükséges a Daklinza, az azitromicin vagy a ciprofloxacín dózisának módosítása.
<b>ANTIKOAGULÁNSOK</b>		
<b>Dabigatrán-etexilát</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>A daklataszvir okozta P-gp-gátlás miatt várható:</i> ↑ Dabigatrán-etexilát	A dabigatrán-etexilátot vagy más, szűk terápiás tartományú intestinaális P-gp-szubsztrátot kapó betegeknél a Daklinza-kezelés elkezdésekor a biztonságosság monitorozása javasolt.
<b>Warfarin és más K-vitamin antagonisták</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Várható:</i> ↔ Daklataszvir ↔ Warfarin	Nem szükséges a Daklinza vagy a warfarin dózisának módosítása. Az INR szoros monitorozása javasolt minden K-vitamin antagonistá esetében. Erre azért van szükség, mivel a Daklinza-kezelés alatt változhat a májfunkció.
<b>ANTI-KONVULZÍV SZEREK</b>		
<b>Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbitál Fenitoin</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Az antikonvulzív szer okozta CYP3A4-indukció miatt várható:</i> ↓ Daklataszvir	A Daklinza karbamazepinnel, oxkarbazepinnel, fenobarbitállal, fenitoinnal vagy a CYP3A4 más, erős induktoraival történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

**4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerrel történő együttes adás esetén**

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<b>ANTIDEPRESSZÁNSOK</b>		
<i>Szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók</i>		
<b>Eszcitaloprá, naponta egyszer 10 mg</b> (naponta egyszer 60 mg daklatszvir)	↔ Daklatszvir AUC: 1,12 (1,01, 1,26) C <sub>max</sub> : 1,14 (0,98, 1,32) C <sub>min</sub> : 1,23 (1,09, 1,38)  ↔ Eszcitaloprá AUC: 1,05 (1,02, 1,08) C <sub>max</sub> : 1,00 (0,92, 1,08) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,04, 1,16)	Nem szükséges a Daklinza vagy az eszcitaloprá dózisának módosítása.
<b>GOMBAELLENES SZEREK</b>		
<b>Ketokonazol, naponta egyszer 400 mg</b> (10 mg daklatszvir, egyszeri adag)	↑ Daklatszvir AUC: 3,00 (2,62, 3,44) C <sub>max</sub> : 1,57 (1,31, 1,88)  Ketokonazol okozta CYP3A4-gátlás	A Daklinza dózisát naponta egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni, ha ketokonazzal vagy a CYP3A4 egyéb erős inhibitoraival adják egyidejűleg.
<b>Itrakonazol</b> <b>Pozakonazol</b> <b>Vorikonazol</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>A gombaellenes szer okozta CYP3A4-gátlás miatt várható:</i> ↑ Daklatszvir	
<b>Flukonazol</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>A gombaellenes szer okozta CYP3A4-gátlás miatt várható:</i> ↑ Daklatszvir ↔ Flukonazol	A daklatszvir-koncentráció mérsékelt emelkedése várható, de a Daklinza vagy a flukonazol dózisának módosítása nem szükséges.
<b>MYCOBACTERIUM-ELLENES SZEREK</b>		
<b>Rifampicin, naponta egyszer 600 mg</b> (60 mg daklatszvir, egyszeri adag)	↓ Daklatszvir AUC: 0,21 (0,19, 0,23) C <sub>max</sub> : 0,44 (0,40, 0,48)  Rifampicin okozta CYP3A4-indukció	A Daklinza rifampicinnel, rifabutinnal, rifapentinnel vagy más, erős CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>Rifabutin</b> <b>Rifapentin</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>A mycobacterium ellenes szer okozta CYP3A4-indukció miatt várható:</i> ↓ Daklatszvir	
<b>CARDIOVASCULARIS SZEREK</b>		
<i>Antiarrhythmiaszerek</i>		
<b>Digoxin, naponta egyszer 0,125 mg</b> (naponta egyszer 60 mg daklatszvir)	↑ Digoxin AUC: 1,27 (1,20, 1,34) C <sub>max</sub> : 1,65 (1,52, 1,80) C <sub>min</sub> : 1,18 (1,09, 1,28)  Daklatszvir okozta P-gp-gátlás	A digoxint a Daklinza-val egyidejűleg óvatosan kell alkalmazni. A legalacsonyabb digoxin kezdő dózist kell rendelni. A szérumban digoxin-koncentrációt monitorozni kell, és azt fel kell használni a digoxin dózisának titrálásához a kívánt klinikai hatás elérése céljából.

4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerrel történő együttes adás esetén

Gyógyszerek terápiás területeként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<b>Amiodaron</b>	A gyógyszerkölsönhatásokat nem vizsgálták.	Csak akkor alkalmazza, ha más alternatíva nem áll rendelkezésre. Ennek a készítménynek a Daklinza-val kombinált szofoszbuvirral történő együttes alkalmazása esetén (lásd: 4.4 és 4.8 pont) szoros monitorozás ajánlott.
<i>Kalciumcsatorna-blokkolók</i>		
<b>Diltiazem Nifedipin Amlodipin</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>A kalciumcsatorna-blokkoló okozta CYP3A4-gátlás miatt várható:</i> ↑ Daklataszvir	A Daklinza kalciumcsatorna-blokkolókkal történő alkalmazása a daklataszvir emelkedett koncentrációját eredményezheti. Elővigyázatosság javasolt.
<b>Verapamil</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>A verapamil okozta CYP3A4- és P-gp gátlás miatt várható:</i> ↑ Daklataszvir	A Daklinza verapamillal történő alkalmazása a daklataszvir emelkedett koncentrációját eredményezheti. Elővigyázatosság javasolt.
<b>KORTIKOSZTEROIDOK</b>		
<b>Szisztémás dexametazon</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>A dexametazon okozta CYP3A4-indukció miatt várható:</i> ↓ Daklataszvir	A Daklinza szisztémás dexametazonnal vagy a CYP3A4 más, erős induktoraival történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK</b>		
<b>Lyukaslevelű orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>A lyukaslevelű orbáncfű okozta CYP3A4-indukció miatt várható:</i> ↓ Daklataszvir	A Daklinza lyukaslevelű orbáncfűvel vagy a CYP3A4 más, erős induktoraival történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK</b>		
<b>Etinil-ösztradiol 35 µg, naponta egyszer, 21 napig + norgesztin át 0,180/0,215/0,250 mg, naponta egyszer, 7/7/7 napig (naponta egyszer 60 mg daklataszvir)</b>	↔ Etinil-ösztradiol AUC: 1,01 (0,95, 1,07) C <sub>max</sub> : 1,11 (1,02, 1,20)  ↔ Norelgesztromin AUC: 1,12 (1,06, 1,17) C <sub>max</sub> : 1,06 (0,99, 1,14)  ↔ Norgesztrel AUC: 1,12 (1,02, 1,23) C <sub>max</sub> : 1,07 (0,99, 1,16)	35 µg etinil-ösztradiolt és 0,180/0,215/0,250 mg norgesztimátot tartalmazó fogamzásgátló tabletták alkalmazása javasolt a Daklinza mellett. Más szájon át alkalmazott fogamzásgátlót nem vizsgáltak.

4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerrel történő együttes adás esetén

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<b>IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK</b>		
<b>Ciklosporin, 400 mg, egyszeri adag</b> (naponta egyszer 60 mg daklatazsvir)	↔ Daklatazsvir AUC: 1,40 (1,29, 1,53) C <sub>max</sub> : 1,04 (0,94, 1,15) C <sub>min</sub> : 1,56 (1,41, 1,71)  ↔ Ciklosporin AUC: 1,03 (0,97, 1,09) C <sub>max</sub> : 0,96 (0,91, 1,02)	Egyik gyógyszer dózisének módosítása sem szükséges, ha a Daklinza-t ciklosporinnal, takrolimusszal, szirolimusszal vagy mikofenolát-mofetilrel adják egyidejűleg.
<b>Takrolimusz, 5 mg, egyszeri adag</b> (naponta egyszer 60 mg daklatazsvir)	↔ Daklatazsvir AUC: 1,05 (1,03, 1,07) C <sub>max</sub> : 1,07 (1,02, 1,12) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,03, 1,19)  ↔ Takrolimusz AUC: 1,00 (0,88, 1,13) C <sub>max</sub> : 1,05 (0,90, 1,23)	
<b>Szirolimusz</b> <b>Mikofenolát-mofetil</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Várható:</i> ↔ Daklatazsvir ↔ Immunszuppresszáns	
<b>LIPIDSZINTCSÖKKENTŐ SZEREK</b>		
<i>HMG-CoA-reduktáz gátlók</i>		
<b>Rozuvasztatin, 10 mg, egyszeri adag</b> (naponta egyszer 60 mg daklatazsvir)	↑ Rozuvasztatin AUC: 1,58 (1,44, 1,74) C <sub>max</sub> : 2,04 (1,83, 2,26)  Az OATP 1B1 és BCRP daklatazsvir okozta gátlása	Elővigyázatosság szükséges, amikor a Daklinza-t rozuvasztatinnal vagy egyéb OATP 1B1- vagy BCRP-szubsztrátokkal adják együtt.
<b>Atorvasztatin</b> <b>Fluvasztatin</b> <b>Szimvasztatin</b> <b>Pitavasztatin</b> <b>Pravasztatin</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>A daklatazsvir okozta OATP 1B1 és/vagy BCRP-gátlás miatt várható:</i> ↑ sztatín koncentráció	



**4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerrel történő együttes adás esetén**

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<b>KÁBÍTÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK</b>		
<p><b>Buprenorfin/naloxon, 8/2 mg - 24/6 mg naponta egyszer, individualizált dózis*</b> (naponta egyszer 60 mg daklatszvir)</p> <p>* Stabil buprenorfin/naloxon fenntartó kezelést kapó, ópiumfüggő felnőtteknél értékelték.</p>	<p>↔ Daklatszvir AUC: ↔* C<sub>max</sub>: ↔* C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↑ Buprenorfin AUC: 1,37 (1,24, 1,52) C<sub>max</sub>: 1,30 (1,03, 1,64) C<sub>min</sub>: 1,17 (1,03, 1,32)</p> <p>↑ Norbuprenorfin AUC: 1,62 (1,30, 2,02) C<sub>max</sub>: 1,65 (1,38, 1,99) C<sub>min</sub>: 1,46 (1,12, 1,89)</p> <p>*Korábbi adatokhoz viszonyítva.</p>	<p>Nem feltétlenül szükséges a Daklinza vagy a buprenorfin dózisának módosítása, de a betegeknél ajánlott az ópium mérgezés okozta tüneteket monitorozni.</p>
<p><b>Metadon, 40-120 mg naponta egyszer, individualizált dózis*</b> (naponta egyszer 60 mg daklatszvir)</p> <p>* Stabil metadon fenntartó kezelést kapó, ópiumfüggő felnőtteknél értékelték.</p>	<p>↔ Daklatszvir AUC: ↔* C<sub>max</sub>: ↔* C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ R-metadon AUC: 1,08 (0,94, 1,24) C<sub>max</sub>: 1,07 (0,97, 1,18) C<sub>min</sub>: 1,03 (0,93, 1,26)</p> <p>*Korábbi adatokhoz viszonyítva.</p>	<p>Nem szükséges a Daklinza vagy a metadon dózisának módosítása.</p>
<b>SZEDATÍVUMOK</b>		
<i>Benzodiazepinek</i>		
<p><b>Midazolám, 5 mg, egyszeri adag</b> (naponta egyszer 60 mg daklatszvir)</p>	<p>↔ Midazolám AUC: 0,87 (0,83, 0,92) C<sub>max</sub>: 0,95 (0,88, 1,04)</p>	<p>A midazolám, más benzodiazepinek vagy egyéb CYP3A4-szubsztrátok dózisának módosítása sem szükséges, ha a Daklinza-val adják egyidejűleg.</p>
<p><b>Triazolám</b> <b>Alprazolám</b></p>	<p>A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Várható:</i> ↔ Triazolám ↔ Alprazolám</p>	

Ha a daklatszvirrel az alábbi gyógyszerek közül valamelyikkel adják egyidejűleg, egyikőjük farmakokinetikájára sem várható klinikailag jelentős hatás: PDE-5 inhibitorok, az ACE-gátlók osztályába tartozó gyógyszerek (pl. enalapril), az angiotenzin-II-receptor antagonisták osztályába tartozó gyógyszerek (pl. losartán, irbezartán, olmezartán, kandezartán, valzartán), dizopiramid, propafenon, flekainid, mexilitin vagy az antacidumok.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

A daklataszvir terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatokon daklataszvirral végzett kísérletek embriotoxikus és teratogén hatást mutattak (lásd 5.3 pont). A potenciális kockázat embernél nem ismert.

A Daklinza nem alkalmazható a terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást (lásd 4.4 pont). A nagy hatékonyságú fogamzásgátlást a Daklinza-kezelés befejezése után 5 hétig folytatni kell (lásd 4.5 pont).

Mivel a Daklinza-t más szerekkel kombinációban alkalmazzák, ezért azoknak a gyógyszereknek az ellenjavallatai és a velük kapcsolatos figyelmeztetések is érvényesek.

A terhességre és a fogamzásgátlásra vonatkozó részletes javaslatokat olvassa el a peginterferon alfa és a ribavirin alkalmazási előírásában.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a daklataszvir kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai és toxikológiai adatok a daklataszvir és metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az újszülöttre/csecsemőre gyakorolt kockázat nem zárható ki. Az anyáknak azt az utasítást kell adni, hogy ne szoptassanak, ha Daklinza-t szednek.

### Termékenység

A daklataszvir fertilitásra gyakorolt hatására vonatkozóan nincsenek humán adatok.

Patkányoknál nem figyeltek meg a párzásra vagy a fertilitásra gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A szofoszbuvirral kombinált Daklinza-kezelés alatt szédülésről számoltak be, továbbá a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált Daklinza-kezelés alatt szédülésről, figyelemzavarról, homályos látásról, csökkent látásélességről számoltak be.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A daklataszvir átfogó biztonságossági profilja 2215, olyan krónikus HCV-fertőzésben szenvedő beteg adatain alapul, akik összesen tizen négy klinikai vizsgálatban kaptak Daklinza-t naponta egyszer, vagy szofoszbuvirral kombinációban, ribavirinnel vagy anélkül (n = 679, összesített adat), vagy peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban (n = 1536, összesített adatok).

### *Daklinza és szofoszbuvir kombináció*

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a fáradtság, a fejfájás és a hányinger volt. 3. fokozatú mellékhatásról a betegek kevesebb mint 1%-ánál számoltak be, 4. fokozatú mellékhatásról pedig egyetlen betegnél sem számoltak be. Négy beteg hagyta abba a Daklinza-kezelést nemkívánatos események miatt, melyből csak egy esetet ítélték a vizsgálati kezeléssel összefüggőnek.

### *A Daklinza és peginterferon alfa és ribavirin kombináció*

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a fáradtság, a fejfájás, a pruritus, az anaemia, az influenzaszerű betegség, a hányinger, az insomnia, a neutropenia, a gyengeség, a bőrkiütés, a csökkent étvágy, a száraz bőr, az alopecia, a láz, a myalgia, az irritabilitás, a köhögés, a hasmenés, a dyspnoe és az arthralgia volt. A leggyakrabban jelentett, legalább 3. súlyossági fokozatú mellékhatás (1%-os vagy nagyobb gyakoriság) a neutropenia, az anaemia, a lymphopenia és a thrombocytopenia volt. A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban adott daklataszvir biztonságossági profilja hasonló az önmagában adott peginterferon alfával és ribavirinével, beleértve a cirrhosisban szenvedő betegeket is.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A gyógyszer okozta mellékhatások adagolási rendenként, szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint vannak felsorolva az 5. táblázatban: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ) és nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

#### **5. táblázat: A klinikai vizsgálatokban észlelt mellékhatások**

Szervrendszeri kategóriák	Mellékhatások	
<b>Gyakoriság</b>	<i>Daklinza + szofoszbuvir + ribavirin N = 203</i>	<i>Daklinza + szofoszbuvir N = 476</i>
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>		
nagyon gyakori	anaemia	
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>		
gyakori	csökkent étvágy	
<b>Pszichiátriai kórképek</b>		
gyakori	insomnia, irritabilitás	insomnia
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>		
nagyon gyakori	fejfájás	fejfájás
gyakori	szédülés, migrain	szédülés, migrain
<b>Érbetegségek és tünetek</b>		
gyakori	hőhullám	
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>		
gyakori	dyspnoe, terheléssel dyspnoe, köhögés, orrdugulás	
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>		
nagyon gyakori	hányinger	
gyakori	hasmenés, hányás, hasi fájdalom, gastrooesophagealis reflux betegség, székrekedés, szájszárazság, flatulencia	hányinger, hasmenés, hasi fájdalom
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>		
gyakori	bőrkiütés, alopecia, pruritus, száraz bőr	
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>		
gyakori	arthralgia, myalgia	arthralgia, myalgia
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>		
nagyon gyakori	fáradtság	fáradtság

#### *Laboratóriumi eltérések*

A szofoszbuvirral kombinálva, ribavirinnel vagy anélkül adott Daklinza klinikai vizsgálataiban a betegek 2%-ának volt 3. fokozatú haemoglobinszint csökkenése. Ezek a betegek a ribavirinnel kezelt csoportban voltak. 3. és 4. fokozatú összbilirubinszint emelkedést a betegek 5%-ánál figyeltek meg (mindegyik esetben olyan betegeknél, akik (egyidejűleg atazanavirral kezelt) HIV társfertőzésben, vagy Child-Pugh A, B vagy C stádiumú cirrhosisban szenvedtek, vagy májtranszplantáción estek át).

#### Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

##### *Szívritmuszavarok*

A súlyos bradikardia és szívblokk eseteit figyelték meg a Daklinza-nak a szofoszbuvirral kombinációban történő alkalmazásakor, ha azt amiodaronnal és/vagy más, a pulzusszámot csökkentő gyógyszerrel együttesen kapta a beteg (lásd 4.4 és 4.5 pont).

### Gyermekek és serdülők

A Daklinza biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A klinikai vizsgálatokban a daklatszvir véletlen túlادagolásával korlátozott a tapasztalat. Az I. fázisú klinikai vizsgálatokban azoknál az egészséges alanyoknál, akik napi egyszeri, legfeljebb 100 mg-os adagot kaptak legfeljebb 14 napig, vagy egyetlen, legfeljebb 200 mg-os adagot kaptak, váratlan mellékhatásokat nem tapasztaltak.

A daklatszvir túlادagolására nincs ismert antidotum. A daklatszvir-túlادagolás kezelésének általános szupportív intézkedéseket kell magába foglalnia, köztük a vitális paraméterek monitorozását, valamint a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Mivel a daklatszvir fehéjelőződése magas (99%), és a molekulatömege >500, nem valószínű, hogy a dialízis jelentősen csökkentené a daklatszvir plazmakoncentrációját.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Közvetlenül vírusra ható szerek, ATC kód: J05AP07

#### Hatásmechanizmus

A daklatszvir az 5A típusú nem-strukturális fehérje (NS5A) – a HCV replikációs komplex nélkülözhetetlen részét képező többfunkciós protein – inhibitora. A daklatszvir egyaránt gátolja a virális RNS replikációját és a virion felépülését.

#### Sejttenyészetekben mutatott vírusellenes aktivitás

A daklatszvir a sejtalapú replikon assay-ben az 1a és 1b genotípusú HCV replikációjának inhibitora, sorrendben 0,003-0,050 és 0,001-0,009 nM-os hatásos koncentrációval (50%-os csökkenést okozó koncentráció, EC<sub>50</sub>). A daklatszvir EC<sub>50</sub>-értéke a replikon rendszerben a 3a, 4a, 5a, és 6a genotípusok esetén 0,003-1,25 nM, a 2a genotípus esetén 0,034-19 nM, a 2a infekciós genotípusú (JFH-1) vírus esetén pedig 0,020 nM.

A daklatszvir a sejtalapú HCV replikon rendszer alkalmazásával végzett kombinációs vizsgálatokban az additívól a szinergistáig terjedő kölcsönhatást mutatott az interferon alfavál, a HCV 3. típusú nem strukturális fehérjére (NS3) ható proteázgátlókkal, a HCV 5B típusú nem strukturális fehérje (NS5B) nem nukleozid gátlószereivel és a HCV NS5B-re ható nukleozid-analógokkal. A vírusellenes aktivitás mechanizmusát nem észlelték.

Nem észleltek klinikailag jelentős vírusellenes aktivitást különböző RNS és DNS vírusok ellen, beleértve a HIV-et is, ami megerősíti azt, hogy a daklatszvir, ami egy HCV-specifikus célpontot gátol, kifejezetten szelektív a HCV-re.

#### Rezisztencia sejtenyészetben

A sejtalapú replikon rendszerben az 1-4. genotípusoknál daklatszvir-rezisztenciát okozó szubsztitúciókat észleltek az NS5A N-terminális 100 aminosavra kiterjedő régiójában. Az L31V és az Y93H gyakran megfigyelt rezisztenciát okozó szubsztitúció volt az 1b genotípusnál, míg az M28T, az L31V/M, a Q30E/H/R és az Y93C/H/N gyakran megfigyelt rezisztencia-szubsztitúció volt az 1a genotípusnál. Ezek a szubsztitúciók alacsony szintű rezisztenciát (EC<sub>50</sub> <1 nM) okoztak az 1b genotípusnál, és magasabb szintű rezisztenciát okoztak az 1a genotípusnál (EC<sub>50</sub> legfeljebb

350 nM). Az egy pontos aminosav-szubsztitúciók leginkább rezisztens variánsai a 2a genotípusnál az F28S ( $EC_{50} > 300$  nM) és a 3a genotípusnál az Y93H ( $EC_{50} > 1000$  nM) voltak. A 4. genotípusban a 30-as és 93-as pozícióban aminosav szubsztitúciókat ( $EC_{50} < 16$  nM) gyakran észlelték.

#### *Keresztrezisztencia*

A daklatazsvirral összefüggő rezisztencia-szubsztitúciókat expresszálo HCV replikonok teljes mértékben érzékenyek maradtak az interferon alfával és az egyéb, különböző hatásmechanizmusú HCV-ellenes szerekkel, mint például az NS3 proteáz és az NS5B polimeráz (nukleozid és nem nukleozid) inhibitorokkal szemben.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A szofoszbuvirral vagy peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált daklatazsvirral végzett klinikai vizsgálatok többségében a plazma HCV-RNS-értékeket COBAS TaqMan HCV teszttel (2.0 verzió) mérték, a High Pure System-mel való felhasználáshoz, és a mennyiségi kimutathatóság alsó határa (lower limit of quantification - LLOQ) 25 NE/ml volt. Az ALLY-3C (AI444379) vizsgálatban a HCV-RNS-értékeket Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV teszttel (2.0 verzió) mérték, és az LLOQ 15 NE/ml volt. A HCV gyógyulási arány meghatározásához az elsődleges végpont az SVR volt, ami a definíciója szerint a kezelés befejezése után 12 héttel a nem kimutathatóság alsó határa alatti HCV-RNS-szint volt (SVR12) az AI444040, az ALLY-1 (AI444215), az ALLY-2 (AI444216), az ALLY-3 (AI444218), az ALLY-3C (AI444379), az AI444042 és az AI444043 vizsgálatban, illetve a kezelés befejezése után 24 héttel a nem kimutatható HCV-RNS volt (SVR24) az AI444010 vizsgálatban.

#### *Daklatazsvir és szofoszbuvir kombináció*

A napi egyszeri 400 mg szofoszbuvirral kombinált, napi egyszeri 60 mg daklatazsvir krónikus HCV-fertőzésben szenvedő betegek kezelése során mutatott hatásosságát és biztonságosságát öt nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték (AI444040, ALLY-1, ALLY-2, ALLY-3 és ALLY-3C).

Az AI444040-vizsgálatban 211, 1., 2. vagy 3. genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő, nem cirrhotikus felnőtt kapott daklatazsvirt és szofoszbuvirt, ribavirinnel vagy anélkül. Az 1. genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő 167 beteg közül 126 volt korábban még nem kezelt, és 41-nél volt sikertelen a proteázinhibitor (boceprevir vagy telaprevir) tartalmú protokollal végzett korábbi kezelés. A 44, 2. ( $n = 26$ ) vagy 3. genotípusú ( $n = 18$ ) HCV-fertőzésben szenvedő beteg közül egy sem kapott még korábban kezelést. A kezelés időtartama 12 hét volt a 82, korábban még nem kezelt, 1. genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegnél, és 24 hét volt az összes többi betegnél. A 211 beteg medián életkora 54 év volt (szélső értékek: 20-70 év); 83% volt fehérbőrű, 12% volt feketebőrű/afroamerikai, 2% volt ázsiai és 20% volt spanyolajkú vagy latin-amerikai. A FibroTest (egy validált, nem invazív diagnosztika vizsgálat) átlagpontszáma 0,460 volt (szélső értékek: 0,03 - 0,89). A FibroTest pontszámot a megfelelő METAVIR pontszámmá konvertálva arra lehet következtetni, hogy az összes beteg 5%-ának (a korábbi sikertelen proteázgátló-kezelést kapó betegek 49%-a és a 2. vagy 3. genotípusú betegek 30%-a) volt  $\geq$  F3 májfibrosisa. A legtöbb betegnek (71%, köztük a korábbi sikertelen proteázgátló-kezelést kapók 98%-ának) IL-28B rs12979860 nem-CC genotípusa volt.

SVR12-t az 1. genotípusú HCV-fertőzött betegek 99%-a, a 2. genotípusú betegek 96%-a és a 3. genotípusú betegek 89%-a ért el (lásd 6. és 7. táblázat). A válaszreakció gyors volt (a vírusterhelés a 4. héten azt mutatta, hogy a betegek több mint 97%-a reagált a kezelésre), és nem befolyásolta a HCV alitípus (1a/1b), az IL28B genotípus vagy a ribavirin alkalmazása. A korábban még nem kezelt betegeknek, akiknek a 12. és 24. heti HCV-RNS-eredménye egyaránt rendelkezésre állt, az SVR12 és SVR24 közötti konkordancia 99,5%-os volt, függetlenül a kezelés időtartamától.

Az 1. genotípusú HCV-fertőzött, korábban még nem kezelt, 12 hetes kezelést kapott betegek hasonló válaszreakciót adtak, mint a 24 hétig kezelték (6. táblázat).

**6. táblázat: Terápiás eredmények, szofoszbuvirral kombinált daklataszvir, 1. genotípusú HCV-vel fertőzött betegek az AI444040-vizsgálatban**

	Korábban még nem kezelt			Korábbi sikertelen telaprevir- vagy boceprevir-kezelés		
	daklataszvir + szofoszbuvir N = 70	daklataszvir + szofoszbuvir + ribavirin N = 56	Összes N = 126	daklataszvir + szofoszbuvir N = 21	daklataszvir + szofoszbuvir + ribavirin N = 20	Összes N = 41
A kezelés végén a HCV-RNS nem kimutatható	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
SVR12 (összes)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
12 hetes kezelési időtartam	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--
24 hetes kezelési időtartam	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
≥F3 hepaticus fibrosis	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20 (100%)

\* Azokat a betegeket, akiknél hiányoztak a 12. heti kontrollvizsgálat adatai, a kezelésre reagálóknak tekintették, ha a következő, rendelkezésre álló HCV-RNS-értékük a mennyiségi kimutathatóság alsó határa alá esett. Egy, korábban még nem kezelt beteg adatai hiányoztak mind a kezelés utáni 12., mind a 24. héten.

**7. táblázat: Terápiás eredmények, szofoszbuvirral kombinált daklataszvir 24 hétig, korábban még nem kezelt, 2. vagy 3. genotípusú, HCV-vel fertőzött betegek az AI444040-vizsgálatban**

	2. genotípus			3. genotípus		
	daklataszvir + szofoszbuvir N = 17	daklataszvir + szofoszbuvir + ribavirin N = 9	Összes 2. genotípus N = 26	daklataszvir + szofoszbuvir N = 13	daklataszvir + szofoszbuvir + ribavirin N = 5	Összes 3. genotípus N = 18
A kezelés végén a HCV-RNS nem kimutatható	17 (100%)	9 (100%)	26 (100%)	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
SVR12*	17 (100%)	8 (89%)*	25 (96%)*	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
≥ F3 májfibrosis			8/8 (100%)			5/5 (100%)
<b>Virologiai kimenetelenség</b>						
Vírusátörés*	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Relapszus**	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

Azokat a betegeket, akiknél hiányoztak a 12. heti kontrollvizsgálat adatai, a kezelésre reagálóknak tekintették, ha a következő, rendelkezésre álló HCV-RNS-értékük a mennyiségi kimutathatóság alsó határa (LLOQ) alá esett. Egy, 2. genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő beteg adatai hiányoztak mind a kezelés utáni 12., mind a 24. héten.

\*\* A vírusátöréses beteg megfelelt a protokollban eredetileg meghatározott definíciónak: igazolt HCV-RNS < LLOQ, kimutatható a 8. kezelési héten. A relapszus definíciója: a kezelés végén a HCV-RNS < LLOQ, majd a követés során HCV-RNS ≥ LLOQ. A relapszusok közé tartoznak a 24. követési hét végéig észlelt esetek.

**Előrehaladott cirrhosis és májtranszplantációt követő állapot (ALLY-1)**

Az ALLY-1 vizsgálatban a 12 hétig adott daklataszvir, szofoszbuvir és ribavirin rezsimet 113, krónikus hepatitis C-ben és Child-Pugh A, B vagy C stádiumú cirrhosisban (n=60), vagy

májtranszplantáció után recidivált HCV-ben szenvedő (n=53) felnőttél értékelték. Az 1., 2., 3., 4., 5. vagy 6. genotípusú HCV-fertőzött betegek voltak alkalmasak a bevonásra. A betegek 12 hétig kaptak naponta egyszer 60 mg daklataszvart, naponta egyszer 400 mg szofoszbuvirt, valamint ribavirint (600 mg-os kezdő adag), és a kezelés után 24 hétig monitorozták őket. A betegek demográfiai jellemzői és a betegség fő jellemzői a 8. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

**8. táblázat: A demográfiai jellemzők és a betegség fő jellemzői az ALLY-1 vizsgálatban**

	<b>Cirrhosisos kohorsz N = 60</b>	<b>Májtranszplantációt követő állapot N = 53</b>
Életkor (év): medián (tartomány)	58 (19-75)	59 (22-82)
Rassz: Fehérbőrű	57 (95%)	51 (96%)
Fekete	3 (5%)	1 (2%)
bőrű/Afro-amerikai		
Egyéb	0	1 (2%)
HCV genotípus		
1a	34 (57%)	31 (58%)
1b	11 (18%)	10 (19%)
2	5 (8%)	0
3	6 (10%)	11 (21%)
4	4 (7%)	0
6	0	1 (2%)
Fibrosis stádium		
F0	0	6 (11%)
F1	1 (2%)	10 (19%)
F2	3 (5%)	7 (13%)
F3	8 (13%)	13 (25%)
F4	48 (80%)	16 (30%)
Nem jelentették	0	1 (2%)
CP osztályok		ND
CP A	12 (20%)	
CP B	32 (53%)	
CP C	16 (27%)	
MELD pontszám		ND
átlag	13,3	
medián	13,0	
Q1, Q3	10, 16	
Min, Max	8, 27	

ND: Nem került meghatározásra

A cirrhosisos kohorszban a betegek 83%-a (50/60) ért el SVR12-t, és szembetűnő különbség volt a Child-Pugh A vagy B stádiumú betegek (92-94%), valamint a Child-Pugh C stádiumú betegek között, a májtranszplantációt követő kohorszban pedig a betegek 94%-a ért el SVR12-t (9. táblázat). A tartós virológia válaszarányok, tekintet nélkül az életkorra, a rasszra, a nemre, az IL28B allélstátuszra vagy a kiindulási HCV-RNS-szintre, összehasonlíthatóak voltak. A cirrhosisos kohorszban 1-71 napos kezelés után 4 hepatocellularis carcinomás beteg esett át májtranszplantációra. A 4 beteg közül 3-nál terjesztették ki a kezelést a májtranszplantációt követő 12 hétre, és egy beteg, akit a transzplantáció előtt 23 napig kezeltek, nem kapott kiterjesztett kezelést. Mind a négy beteg SVR12-t ért el.

**9. táblázat: Terápiás eredmények, szofoszbuvirral és ribavirinnel kombinált daklataszvir 12 hétig, cirrhotikus vagy a májtranszplantációt követően recidív HCV-fertőzésben szenvedő betegek az ALLY-1 vizsgálatban**

	Cirrhotikus kohorsz N = 60		Májtranszplantációt követő állapot N = 53	
A kezelés vége				
HCV-RNS nem kimutatható	58/60 (97%)		53/53 (100%)	
	SVR12	Relapszus	SVR12	Relapszus
Összes beteg	50/60 (83%)	9/58* (16%)	50/53 (94%)	3/53 (6%)
Cirrhotikus			ND	ND
CP A	11/12 (92%)	1/12 (8%)		
CP B	30/32 (94%)	2/32 (6%)		
CP C	9/16 (56%)	6/14 (43%)		
1. genotípus	37/45 (82%)	7/45 (16%)	39/41 (95%)	2/41 (5%)
1a	26/34 (77%)	7/33 (21%)	30/31 (97%)	1/31 (3%)
1b	11/11 (100%)	0%	9/10 (90%)	1/10 (10%)
2. genotípus	4/5 (80%)	1/5 (20%)	--	--
3. genotípus	5/6 (83%)	1/6 (17%)	10/11 (91%)	1/11 (9%)
4. genotípus	4/4 (100%)	0%	--	--
6. genotípus	--	--	1/1 (100%)	0%

ND: Nem került meghatározásra

\* 2 betegnél volt kimutatható HCV-RNS a kezelés végén; közülük 1 beteg ért el tartós virológia választ.

#### **HCV/HIV társfertőzés (ALLY-2)**

Az ALLY-2 vizsgálatban a 12 hétig adott daklataszvir és szofoszbuvir kombinációt 153, krónikus hepatitis C- és HIV társfertőzésben szenvedő felnőttél értékelték. 101 beteg korábban még nem kapott HCV-elleni kezelést, 52 betegnél pedig sikertelen volt a korábbi HCV-elleni kezelés. Az 1., 2., 3., 4., 5. vagy 6. genotípusú HCV-fertőzött betegek voltak alkalmasak a bevonásra, beleértve a kompenzált cirrhotikusban (Child-Pugh A stádium) szenvedő betegeket is. A daklataszvir dózisát az egyidejűleg alkalmazott retrovírus ellenes kezeléshez igazították. A betegek demográfiai jellemzői és a betegség kiindulási jellemzői a 10. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

**10. táblázat: A demográfiai jellemzők és a kiindulási jellemzők az ALLY-2 vizsgálatban**

A betegek jellemzői	daklataszvir + szofoszbuvir 12 hét N = 153
Életkor (év): medián (tartomány)	53 (24-71)
Rassz:	
Fehérbőrű	97 (63%)
Fekete bőrű/Afro-amerikai	50 (33%)
Egyéb	6 (4%)
HCV genotípus	
1a	104 (68%)
1b	23 (15%)
2	13 (8%)



**10. táblázat: A demográfiai jellemzők és a kiindulási jellemzők az ALLY-2 vizsgálatban**

A betegek jellemzői	daklataszvir + szofoszbuvir 12 hét N = 153
3	10 (7%)
4	3 (2%)
Kompenzált cirrhosis	24 (16%)
Egyidejű HIV-kezelés	
PI-alapú	70 (46%)
NNRTI-alapú	40 (26%)
Egyéb	41 (27%)
Nincs	2 (1%)

Összességében SVR12-t a 12 hétig daklataszvirként és szofoszbuvirként kapó betegek 97%-a (149/153) ért el az ALLY-2-ben. A tartós virológia válaszarányok 94% felett voltak a kombinált antiretrovirális terápia (cART) rezsimiek esetén, beleértve a hatásfokozóval kiegészített PI-, NNRTI- és integráz inhibitor (INSTI) alapú kezeléseket is.

A tartós virológia válaszarányok, tekintet nélkül a HIV-rezsimre, az életkorra, a nasszra, a nemre, az IL28B allélstátuszra vagy a kiindulási HCV-RNS-szintre, összehasonlíthatóak voltak. Az eredmények a korábban kapott kezelések tükrében a 11. táblázatban kerülnek bemutatásra.

Az ALLY-2 vizsgálat egy harmadik terápiás csoportjában 50, korábban HCV-ellenes kezelést még nem kapott, HIV társfertőzésben szenvedő beteg volt, akik 8 hétig kaptak daklataszvirként és szofoszbuvirként. Ennek az 50 betegnek a demográfiai jellemzői és a kiindulási jellemzői többnyire hasonlóak voltak a 12 hétig vizsgálati kezelést kapó betegekéhez. A 8 hétig kezelt betegek tartós virológia válaszarányai emellett a kezelési időtartam mellett alacsonyabbak voltak, amint azt a 11. táblázat mutatja.

**11. táblázat: Terápiás eredmények, szofoszbuvirral kombinált daklataszvir, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek az ALLY-2 vizsgálatban**

	8 hetes kezelés	12 hetes kezelés	
	HCV-ellenes kezelést még nem kapott N = 50	HCV-ellenes kezelést még nem kapott N = 101	HCV-ellenes kezelést már kapott N = 52
A kezelés vége			
HCV-RNS nem kimutatható	50/50 (100%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)
SVR12	38/50 (76%)	98/101 (97%)	51/52 (98%)
Nincs cirrhosis**	34/44 (77%)	88/90 (98%)	34/34 (100%)
Van cirrhosis**	3/5 (60%)	8/9 (89%)	14/15 (93%)
1. genotípus	31/41 (76%)	80/83 (96%)	43/44 (98%)
1a	28/35 (80%)	68/71 (96%)	32/33 (97%)
1b	3/6 (50%)	12/12 (100%)	11/11 (100%)
2. genotípus	5/6 (83%)	11/11 (100%)	2/2 (100%)
3. genotípus	2/3 (67%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)
4. genotípus	0	1/1 (100%)	2/2 (100%)

#### Virologiai sikertelenség

**11. táblázat: Terápiás eredmények, szofosbuvirral kombinált daklataszvir, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek az ALLY-2 vizsgálatban**

	8 hetes kezelés		12 hetes kezelés	
	HCV-ellenes kezelést még nem kapott N = 50	HCV-ellenes kezelést még nem kapott N = 101	HCV-ellenes kezelést már kapott N = 52	
Kimutatható HCV-RNS a kezelés végén	0	1/101 (1%)	0	
Relapszus	10/50 (20%)	1/100 (1%)	1/52 (2%)	
Hiányzó kezelés utáni adatok	2/50 (4%)	1/101 (1%)	0	

\* Elsősorban interferon-alapú kezelés +/-NS3/4 PI.

\*\* A cirrhosist májbiopsziával állapították meg, FibroScan >14,6 kPa vagy FibroTest pontszám  $\geq 0,75$  és az aszpartát-aminotranszferáz (AST): thrombocyta arány index (APRI) >2. 5 betegnél a cirrhosis státusza nem volt meghatározható.

### 3. genotípusú HCV (ALLY-3)

Az ALLY-3-vizsgálatban a 12 hétig adott daklataszvir és szofosbuvir kombinációt 152, 3. genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő felnőttél értékelték. Százegy beteg korábban még nem kapott kezelést, és 51 betegnél sikertelen volt a korábbi vírusellenes kezelés. A medián életkor 55 év volt (tartomány: 24 - 73); a betegek 90%-a volt fehér, 4% volt feketebőrű/afroamerikai, 5% volt ázsiai és 16% volt spanyolajkú vagy latinamerikai. A medián vírusterhelés  $6,42 \log_{10}$  NE/ml volt, és a betegek 21%-ának volt kompenzált cirrhosisa. A legtöbb beteg (61%) IL-28Ers 2979860 nem-CC genotípusú volt.

Az SVR12-t a korábban még nem kezelt betegek 90%-ánál, és a kezelésben már részesült betegek 86%-ánál értékék. A válaszreakció gyors volt (a vírusterhelés a 4. héten azt mutatta, hogy a betegek több mint 95%-a reagált a kezelésre), és nem befolyásolta az IL28B genotípus. A cirrhosisos betegeknél alacsonyabbak voltak az SVR12-arányok (lásd 12. táblázat).

**12. táblázat: Terápiás eredmények, szofosbuvirral kombinált daklataszvir 12 hétig, 3. genotípusú HCV-fertőzött betegek az ALLY-3 vizsgálatban**

	Korábban még nem kezelt N = 101	Kezelésben már részesült* N = 51	Összes N = 152
A kezelés vége HCV-RNS nem kimutatható	100 (99%)	51 (100%)	151 (99%)
SVR12	91 (90%)	44 (86%)	135 (89%)
Nincs cirrhosis**	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)
Van cirrhosis**	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
<b>Virologiai sikertelenség</b>			
Virologiai áttörés	0	0	0
Kimutatható HCV-RNS a kezelés végén	1 (1%)	0	1 (0,7%)
Relapszus	9/100 (9%)	7/51 (14%)	16/151 (11%)

\* Elsősorban interferon-alapú kezelés, de 7 beteg szofosbuvirt + ribavirint és 2 beteg ciklofilin-inhibítort kapott.

\*\* A cirrhosist májbiopsziával állapították meg (METAVIR F4) 14 betegnél, FibroScan >14,6 kPa 11 betegnél vagy FibroTest pontszám  $\geq 0,75$  és az aszpartát-aminotranszferáz (AST): thrombocyta arány

index (APRI) >2, 7 betegnél. Tizenegy beteg esetén a cirrhosisra vonatkozó státusz hiányzott vagy nem volt egyértelmű (FibroTest pontszám > 0,48 - <0,75 vagy APRI >1 - ≤2).

### 3. genotípusú HCV kompenzált cirrhosisal (ALLY-3C)

Az ALLY-3C vizsgálatban a 24 hétig adott daklataszvir, szofoszbuvir és ribavirin kombinációját 78, 3. genotípusú HCV-fertőzésben és kompenzált cirrhosisban szenvedő felnőttél értékelték. A betegek többsége férfi (57 [73,1%]), a medián életkor 55 év (tartomány 33–70), 88,5% fehérbőrű, 9,0% ázsiai, és 2,6% amerikai indián vagy alaszakai őslakos volt, 54 (69,2%) beteg korábban még nem kapott kezelést és 24 (30,8%) beteg már részesült kezelésben. A medián HCV-RNS 6,38 log<sub>10</sub> NE/ml volt, a betegek többsége (59%) IL-28B rs12979860 nem-CC genotípusú volt. Ebben a vizsgálatban a kezelt betegek közül hetvenhét (77 [98,7%]) 3a genotípusú és 1 beteg (1,3%) 3b genotípusú HCV-fertőzött volt.

A betegek 88,5%-a ért el SVR12 arányt, beleértve a korábban még nem kezelt betegek 92,6%-át és a kezelésben már részesült betegek 79,2%-át (lásd 13. táblázat). Az SVR12 arányok konzisztensen magasabbak voltak a legtöbb alcsoportban, beleértve a nemet, az életkort, a rasszt, a kiindulási HCV-RNS-t és az IL28B genotípust. Az összes, 3 HCV/HIV társfertőzésben szenvedő beteg elérte az SVR12-t.

**13. táblázat: A 3. genotípusú HCV-fertőzött, cirrhosisos, 24 hétig szofoszbuvirral és ribavirinnel kombinált daklataszvir kezelésben részesült betegek terápiás eredményei az ALLY-3C vizsgálatban**

	Korábban még nem kezelt N = 54	Kezelésben már részesült N = 24	Összes N = 78
A kezelés vége a HCV-RNS nem kimutatható	54/54 (100,0%)	21/24 (87,5%)	75/78 (96,2%)
Reszponderek (SVR12-t elérők)	50/54 (92,6%)	19/24 (79,2%)	69/78 (88,5%)*
Non-reszponderek (SVR12-t nem elérők)	4/54 (7,4%)	5/24 (20,8%)	9/78 (11,5%)
<b>Virológiai sikertelenség</b>			
Virológiai áttörés	0	0	0
Kimutatható HCV-RNS a kezelés végén	0	2/24 (8,3%)	2/78 (2,6%)
Relapszus	0	2/21 (9,5%)	2/75 (2,7%)
<b>Nem-virológiai sikertelenség</b>			
Egyéb non-reszponderek**	4/54 (7,4%)	0	4/78 (5,1%)
Nincs HCV-RNS a kezelés alatt	0	1/24 (4,2%)	1/78 (1,3%)

\* Egy, korábban már kezelésben részesült beteg ért el SVR12-t a helyi HCV-RNS eredmények alapján.

\*\* Az egyéb non-reszponderek között van 4 olyan beteg, akiknél a HCV-RNS < LLOQ célértéket nem mutatták ki a kezelés végén, de akik a kezelés utáni 12. héten és a későbbi időpontokban a követés során lemorzsolódtak, valamint 1 olyan beteg, akinek nem voltak HCV-RNS eredményei a kezelés korai abbahagyása miatt.

#### Kivételes körülmények által indokolt alkalmazás

Azokat a HCV-fertőzött betegeket (genotípustól függetlenül), akiknél kezeletlen esetben magas volt a 12 hónapon belüli dekompenzáció vagy halálozás kockázata, kivételes körülmények által indokolt alkalmazással zajló programokban kezelték. A 3. genotípusú fertőzésben szenvedő betegeket daklataszvirral + szofoszbuvirral +/- ribavirinnel kezelték 12 vagy 24 hétig, ahol egy előzetes

analízisben a hosszabb kezelési időtartam a relapszus alacsonyabb kockázatával járt (kb. 5%). Annak relevanciája, hogy a 24 hetes adagolási rend része tartalmazza-e a ribavirint, nem világos. Egy kohorszban a betegek többségét 12 hétig kezelték daklataszvirral + szofosbuvirral + ribavirinnel. A relapszus-ráta megközelítőleg 15%-os volt, és hasonló volt a Child-Pugh A, B és C stádiumú betegeknél. A programok nem tették lehetővé a 12 és a 24 hetes adagolási rendek közötti közvetlen összehasonlítást.

#### *A daklataszvir peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban*

Az AI444042 és AI444010 vizsgálatok olyan randomizált, kettős vak vizsgálatok voltak, amelyek a peginterferon alfával és ribavirinnel (pegIFN/RBV) kombinált daklataszvir krónikus HCV-fertőzés kezelésében mutatott hatásosságát és biztonságosságát értékelték olyan, korábban még nem kezelt felnőtteknél, akiknek kompenzált májbetegségük volt (beleértve a cirrhosist is). Az AI444042 vizsgálatba 4. genotípusú HCV-vel fertőzött betegeket vontak be, az AI444010 vizsgálatba pedig 1. vagy 4. genotípusú HCV-vel fertőzött betegeket vontak be. Az AI444043 a pegIFN/RBV-nel együtt adott daklataszvir egy nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálata volt olyan, korábban még nem kezelt, 1. genotípusú, krónikus HCV fertőzésben szenvedő felnőtteknél, akiknek egyidejűleg HIV-fertőzésük is volt.

AI444042: A betegek naponta egyszer 60 mg daklataszvirit (n = 82) vagy placebo-t kaptak (n = 42) plusz pegIFN/RBV-t 24 hétig. A daklataszvir terápiás csoportból azok a betegek, akiknek a HCV-RNS-e kimutatható volt mind a 4., mind a 12. héten, valamint az összes placeboval kezelt beteg további 24 hétig folytatta a pegIFN/RBV-kezelést. A kezelt betegek medián életkora 49 év volt (tartomány: 20 - 71); a betegek 77%-a volt fehérbőrű, 19% volt feketebőrű/afroamerikai, 4%-a volt spanyolajkú vagy latin-amerikai. A betegek 10%-ának volt kompenzált cirrhosisa, és a betegek 75%-ának volt IL-28B rs12979860 nem-CC genotípusa. Az AI444042 vizsgálat terápiás eredményeit a 14. táblázat mutatja. A válaszreakció gyors volt (a 4. héten a daklataszvirrel kezelt betegek 91%-ánál volt a HCV-RNS < LLOQ). Az SVR12 arány magasabb volt az IL-28B CC-genotípusú betegeknél a nem-CC genotípusúakhoz képest, továbbá a 800000 NEU-nél kisebb kiindulási HCV-RNS-szintű betegeknél, de minden alcsoportban konzisztensen magasabbak voltak a daklataszvirrel kezelt betegeknél, mint a placeboval kezelt betegeknél.

AI444010: A betegek naponta egyszer 60 mg daklataszvirit (n = 158) vagy placebo-t kaptak (n = 78) plusz pegIFN/RBV-t, 12 héten át. A napi egyszeri 60 mg daklataszvir terápiás csoport betegei közül azokat, akiknek a 4. héten a HCV-RNS < LLOQ és a 10. héten nem kimutatható volt, ezt követően random módon kaptak újabb 12 hétig 60 mg daklataszvirit + pegIFN/RBV-t vagy placebo-t + pegIFN/RBV-t, összesen 24 hetes kezelési perióduson keresztül. Az eredetileg placebo-ra randomizált betegek, valamint a daklataszvir-csoportból azok a betegek, akik nem érték el a 4. héten a HCV-RNS < LLOQ-t és a 10. héten a nem kimutatható HCV-RNS-t, tovább kapták a pegIFN/RBV-t az összesen 48 hetes kezelés végéig. A kezelt betegek medián életkora 50 év volt (tartomány: 18-67); a betegek 79%-a volt fehérbőrű, 13% volt feketebőrű/afroamerikai, 1% volt ázsiai és 9% volt spanyolajkú vagy latin-amerikai. A betegek 7%-ának volt kompenzált cirrhosisa. 92%-nak volt 1. HCV-genotípusa (72% 1a és 20% 1b), és 8%-nak volt 4. HCV-genotípusa. A betegek 65%-ának volt IL-28B rs12979860 nem-CC genotípusa.

Az AI444010 vizsgálat 4. genotípusú HCV-vel fertőzött betegeknél elért terápiás eredményeit a 14. táblázat mutatja. Az 1. genotípusú HCV-vel fertőzött betegeknél az SVR12 arány 64% volt (54% az 1a és 84% az 1b esetén) a daklataszvir + pegIFN/RBV kezelést kapott betegeknél, és 36% volt a placebo + pegIFN/RBV kezelést kapott betegeknél. Azoknál a daklataszvirrel kezelt betegeknél, akiknek a HCV-RNS eredménye a 12. és a 24. heti viziten egyaránt rendelkezésre állt, az SVR12 és az SVR24 közötti konkordancia 97% volt az 1. genotípusú HCV, és 100% a 4. genotípusú HCV esetén.

**14. táblázat: A peginterferon alfával és ribavirinnel (pegIFN/RBV) kombinált daklataszvir terápia eredményei, korábban még nem kezelt, 4. genotípusú HCV-vel fertőzött betegeknél**

	AI444042 vizsgálat		AI444010 vizsgálat	
	daklataszvir + pegIFN/RBV N = 82	pegIFN/RB V N = 42	daklataszvir + pegIFN/RBV N = 12	pegIFN/RB V N = 6
Kezelés végén				
HCV-RNS nem kimutatható	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)
SVR12*	67 (82%)	18 (43%)	12 (100%)	3 (50%)
Nincs cirrhosis	56/69 (81%)**	17/38 (45%)	12/12 (100%)	3/6 (50%)
Van cirrhosis	7/9 (78%)**	1/4 (25%)	0	0
<b>Virologiai sikertelenség</b>				
Kezelés közbeni virológiai sikertelenség	8 (10%)	15 (36%)	0	0
Relapszus	2/74 (3%)	8/27 (30%)	0	1/4 (25%)

\* Azokat a betegeket, akiknél hiányoztak a 12. heti kontrollvizsgálat adatai, a kezelésre reagálóknak tekintették, ha a következő, rendelkezésre álló HCV-RNS-értékük a mennyiségi kimutathatóság alsó határa (LLOQ) alá esett.

\*\* A cirrhosis státuszról 4 betegnél nem számoltak be a daklataszvir + pegIFN/RBV csoportban.

AI444043: Háromszázegy, 1. genotípusú HCV fertőzésben szenvedő, korábban még nem kezelt, egyidejűleg HIV-fertőzésben is szenvedő beteget (10%-ának kompenzált cirrhosisa volt) pegIFN/RBV-nel kombinált daklataszvirrel kezelték. A daklataszvir dózisa naponta egyszer 60 mg volt, az egyidejűleg alkalmazott antiretrovirális szerek dózisének módosításával (lásd 4.5 pont). A virológiai választ elérő betegek [a HCV-RNS nem kimutatható a 4. és a 12. héten] 24 hét után befejezték a kezelést, miközben azok, akik nem értek el virológiai választ, egy további, 24 hetes pegIFN/RBV-kezelést kaptak, hogy összesen egy 48 hetes, a vizsgált szerrel végzett kezelést kapjanak. Ebben a vizsgálatban a betegek 74%-a ért el SVR12-t (1a genotípusú: 70%, 1b genotípusú: 79%).

#### Hosszú távú hatásességi adatok

Egy befejezett követéses vizsgálatból állnak rendelkezésre olyan adatok, amelyek a válaszreakció tartósságát értékelik a daklataszvir-kezelés után megközelítőleg 3 éven át. A daklataszvirral és szofosbuvirral (± ribavirinnel) SVR12-t elérő 258 beteg közül, akiknél az SVR12 utáni követés medián időtartama 38 hónap volt, egynél sem alakult ki relapszus (a relapszus definíciója a megerősített vagy az utoljára rendelkezésre álló HCV-RNS-szint  $\geq$  LLOQ (mennyiségi kimutathatóság alsó határa)). A daklataszvirral és peginterferon alfával plusz ribavirinnel SVR12-t elérő 302 beteg közül, akiknél az SVR12 utáni követés medián időtartama 44 hónap volt, a betegek 2%-ánál (n = 6) alakult ki relapszus.

#### Rezisztencia klinikai vizsgálatokban

*A kiindulási NS5A-rezisztenciával társuló variánsok (RAV-ok) gyakorisága*

NS5A-rezisztenciával társuló variánsokat gyakran észleltek a daklataszvirral végzett klinikai vizsgálatokban. 9. fázis II/III vizsgálat során –ahol a daklataszvirrel peginterferon alfával + ribavirinnel, vagy szofosbuvirral +/- ribavirinnel kombinálták, az említett rezisztencia-asszociált variánsok a következő gyakorisággal voltak megfigyelhetők kiinduláskor: 7% az 1a. genotípusú fertőzés (M28T, Q30, L31 és/vagy Y93), 11% az 1b. genotípusú fertőzés (L31 és/vagy Y93H), 51% a 2. genotípusú

fertőzés (L31M), 8% a 3. genotípusú fertőzés (Y93H), és 64% a 4. genotípusú fertőzés (L28 és/vagy L30) esetén.

### Daklinza és szofoszbuvir kombináció

#### A kiindulási NS5A-rezisztenciával társuló variánsok hatása a gyógyulási arányokra

A fent leírt kiindulási NS5A-rezisztenciával társuló variánsoknak nem volt jelentős hatása a gyógyulási arányokra a szofoszbuvir + daklataszvir +/- ribavirin kombinációval kezelt betegeknél, kivéve a 3. genotípusú fertőzésben az Y93H rezisztenciával társuló variánst (16/192 betegnél [8%] észlelték). Az ezzel a rezisztenciával társuló variánssal bíró, 3. genotípusú fertőzésben szenvedő betegeknél az SVR12 arányok alacsonyabbak voltak (a gyakorlatban a kezelés befejeztével relapszusként jelent meg a terápiás választ követően), különösen a cirrhotikus betegeknél. A 12 hétig szofoszbuvir + daklataszvir (ribavirin nélkül) kombinációval kezelt, 3. genotípusú fertőzésben szenvedő betegeknél a teljes gyógyulási arány az Y93H-rezisztenciával társuló variáns jelenléte vagy hiánya esetén sorrendben 7/13 (54%) és 134/145 (92%) volt. A vizsgálat megkezdésekor nem volt Y93H-rezisztenciával társuló variáns jelen a 12 hétig szofoszbuvir + daklataszvir + ribavirin kombinációval kezelt, 3. genotípusú fertőzésben szenvedő betegeknél, így a tartós virológia válasz eredményeket nem lehet értékelni.

#### Felbukkanó rezisztencia

A fázis II és III vizsgálatokban 12 vagy 24 hétig daklataszvir és szofoszbuvir kombinációt ribavirinnel vagy anélkül kapó 629 beteg összesített analizésében 34 olyan beteg volt alkalmas virológiai sikertelenség vagy a vizsgálat idő előtti abbahagyása miatt rezisztencia-analízisre, akinek a HCV-RNS szintje magasabb volt, mint 1000 NE/ml. Az észlelt felbukkanó NS5A-rezisztenciával társuló variánsokat a 15. táblázat mutatja.

**15. táblázat: A kezelés vagy a követés alatt észlelt, újonnan felbukkant HCV NS5A szubsztitúciók összefoglalása az 1.-3. genotípusú HCV-vel fertőzött, SVR12-t nem elérő betegeknél**

Kategória/szubsztitúció, n (%)	1a genotípus N = 301	1b genotípus N = 79	2. genotípus N = 44	3. genotípus N = 197
Non-reszponderek (SVR12-t nem elérők)	14*	1	2*	21**
a kiindulási és a vizsgálat megkezdése utáni szekvenciával	12	1	1	20
a felbukkant NS5A RAV-okkal***	10 (83%)	1 (100%)	0	16 (80%)
M28: T	2 (17%)	--	--	0
Q30: H, K, R	9 (75%)	--	--	--
L31: I, M, V	2 (17%)	0	0	1 (5%)
P32-deléció	0	1 (100%)	0	0
H58: D, P	2 (17%)	--	--	--
S62: L	--	--	--	2 (10%)
Y93: C, H, N	2 (17%)	0	0	11 (55%)

\* Beteg(ek), aki(k) elveszett/elveszték a követés során.

\*\* Egy beteg, aki nem tartotta be a protokollt (non-SVR), ért el SVR-t.

\*\*\* Az NS5A-rezisztenciával társuló variáns szempontjából monitorozott aminosav-pozíciók a 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 és a 93.

A szofoszbuvir rezisztencia-asszociált S282T szubsztitúció mindössze 1, SVR12-t nem mutató, 3. genotípusú fertőzésben szenvedő betegnél bukkant fel.

A felbukkant daklataszvir rezisztencia-asszociált szubsztitúciókról kimutatták, hogy a kezelés után 3 évvel és azt követően is perzisztálnak a daklataszvir-alapú rezsimekkel kezelt betegeknél.

### ***Daklatazsvir peginterferon alfával és ribavirinnel kombinálva***

A kiindulási NS5A-rezisztenciával társuló variánsok (1a. genotípusú fertőzés esetén az M28T-n, a Q30-on, az L31-en és az Y93-on; 1b. genotípusú fertőzés esetén az L31-en és az Y93-on) növelik a terápiás válasz elmaradásának kockázatát az 1a. és 1b. genotípusú fertőzésben szenvedő, korábban még nem kezelt betegeknek. A kiindulási NS5A-rezisztenciával társuló variánsok hatása a 4. genotípusú fertőzés gyógyulási arányaira nem világos.

A daklatazsvir + peginterferon alfa + ribavirin kombinációra adott terápiás válasz elmaradása esetén az NS5A-rezisztenciával társuló variánsok rendszerint felbukkantak a terápiás sikertelenség mögött (1a genotípusúaknál: 139/153, 1b genotípusúaknál: 49/57). A leggyakrabban kimutatott NS5A-rezisztenciával társuló variánsok közé tartozott a Q30E vagy a Q30R, L31M-mel kombinálva. Az 1a genotípusú terápiás sikertelenség többségénél a Q30-on detektálták a megjelenő NS5A-variánsokat (127/139 [91%]), míg az 1b genotípusú terápiás sikertelenség többségénél az L31-en (37/49 [76%]) és/vagy az Y93H-n (34/49 [69%]) detektálták a megjelenő NS5A-variánsokat. Korlátozott számú, 4. genotípusú fertőzésben szenvedő, terápiás választ nem adó betegnél terápiás sikertelenség esetén az L28M és az L30H/S szubsztitúciókat detektálták.

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztályra kizárta az engedélyezést a daklatazsvir vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a krónikus hepatitis C kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A daklatazsvir farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtteknél és krónikus HCV-fertőzésben szenvedő betegeknek értékelték. A daklatazsvir peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált, napi egyszeri, 60 mg-os ismételt per os dózisa után, 1. genotípusú, krónikus HCV-fertőzésben szenvedő, korábban még nem kezelt betegeknek a daklatazsvir ételműködésének geometriai átlaga (és variációs koefficiense) az alábbi volt:  $C_{max}$  1534 (58%) ng/ml,  $AUC_{0-24h}$  14122 (70%) ng•h/ml, illetve  $C_{min}$  232 (83%) ng/ml.

### Felszívódás

A tablettában adott daklatazsvir többszöri per os dózisa után azonnal felszívódott, és a plazma csúcskoncentráció 1 - 2 óra között kialakult.

A daklatazsvir  $C_{max}$ ,  $AUC$  és  $C_{min}$  a dózissal közel arányos módon nőtt. A dinamikus egyensúlyi állapot napi egyszeri alkalmazás mellett 4 nap után kialakult. A 60 mg-os dózis mellett a daklatazsvir-expozíció egészséges alanyoknál és HCV-fertőzött betegeknek hasonló volt.

*In vitro* és *in vivo* vizsgálatok azt igazolták, hogy a daklatazsvir egy P-gp-szubsztrát. A tablettá gyógyszerforma abszolút biotranszformációja 67%.

### *Táplálék hatása az orális felszívódásra*

Egészséges alanyoknál a 60 mg-os daklatazsvir tablettá nagy zsírtartalmú étel után történő alkalmazása az éhomi állapotban történt alkalmazáshoz képest a daklatazsvir  $C_{max}$ -át 28%-kal,  $AUC$ -jét pedig 23%-kal csökkentette. A 60 mg-os daklatazsvir tablettá könnyű étkezést követő alkalmazása nem csökkentette a daklatazsvir expozícióját.

### Elosztás

Dinamikus egyensúlyi állapotban a daklatazsvir fehérjekötődése a HCV-fertőzött betegeknek közelítőleg 99% volt, és a vizsgált dózistartományban (1 mg - 100 mg) független volt a dózistól. Azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik 60 mg daklatazsvir tablettát kaptak szájon át, amit 100  $\mu$ g [ $^{13}C$ ,  $^{15}N$ ]-daklatazsvir intravénás dózis követett, a dinamikus egyensúlyi állapotban becsült eloszlási térfogat 47 l volt. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a daklatazsvir aktív és passzív transzporttal jut be a májsejtekbe. Az aktív transzport az OCT1 és más, nem azonosított uptake transzporterek mediálják, de nem a szerves anion-transzporter (OAT) 2, a nátrium-taurokolát kotranszporter polipeptid (NTCP) vagy az OATP-k.

A daklataszvir egy P-gp-, OATP 1B1- és BCRP-inhibitor. *In vitro* a daklataszvir a renális uptake transzporterek, az OAT1 és 3, illetve az OCT 2 inhibitora, de várhatóan nincs klinikai hatása ezen transzporterek szubsztrátjainak farmakokinetikájára.

#### Biotranszformáció

*In vitro* és *in vivo* vizsgálatok igazolják, hogy a daklataszvir egy CYP3A-szubsztrát, és a CYP3A4 a metabolizmusért felelős fő CYP izoenzim. Az anyavegyület koncentrációjának 5%-át meghaladó szintet egyetlen keringő metabolit sem ér el. A daklataszvir *in vitro* nem gátolta ( $IC_{50} > 40 \mu M$ ) a CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 vagy 2D6 enzimeket.

#### Elimináció

$^{14}C$ -daklataszvir egyszeri per os adagjának egészséges alanyoknak történő adása után a teljes radioaktivitás 88%-a volt visszanyerhető a székletből (53% változatlan gyógyszer formájában), és 6,6%-a választódott ki a vizelettel (elsősorban változatlan gyógyszer formájában). Ezek az adatok azt mutatják, hogy emberben a daklataszvir fő kiválasztó szerve a máj. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a daklataszvir aktív és passzív transzporttal jut be a májsejtekbe. Az aktív transzport az OCT1 és más, nem azonosított uptake transzporterek által mediált. A daklataszvir többszöri dózisának HCV-fertőzött betegeknek történő adása után a daklataszvir terminális felezési ideje 12 - 15 óra közé esett. Azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik 60 mg daklataszvir tablettát kaptak szűzén át, amit 100  $\mu g$  [ $^{13}C$ ,  $^{15}N$ ]-daklataszvir intravénás dózis követett, a dinamikus egyensúlyi állapotban mért teljes clearance 4,24 l/óra volt.

#### Speciális populációk

##### Vesekárosodás

A daklataszvir egyetlen 60 mg-os per os adag utáni farmakokinetikáját HCV-vel nem fertőzött, vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál vizsgálták. A normális veseműködésű vizsgálati alanyokhoz képest az olyan vizsgálati alanyoknál, akiknek a kreatinin-clearance-értéke (CLCr) 60, 30, ill. 15 ml/min, a szabad daklataszvir AUC-jét sorrendben 18%-kal, 39%-kal, ill. 51%-kal magasabbnak becsülték. Az egészséges veseműködésű betegeknel észlelthez képest a haemodialysiszt igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő vizsgálati alanyoknál 27%-kal nőtt a daklataszvir AUC, és 20%-kal nőtt a szabad AUC (lásd 4.2 pont).

##### Májkárosodás

A daklataszvir farmakokinetikai tulajdonságait 30 mg egyszeri per os dózis után vizsgálták nem HCV-fertőzött, enyhe (Child-Pugh A stádium), közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium) és súlyos (Child-Pugh C stádium) mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknel, és májkárosodásban nem szenvedő betegekével hasonlították össze. Az össz-daklataszvir (szabad és fehérjéhez kötött)  $C_{max}$ -a és AUC-je alacsonyabb volt a májkárosodásban szenvedő betegeknel. Ugyanakkor a májkárosodásnak nem volt klinikailag jelentős hatása a szabad daklataszvir gyógyszer-koncentrációjára (lásd 4.2 pont).

##### Idősek

A klinikai vizsgálatokból származó adatok populációs farmakokinetikai analízise azt mutatta, hogy az életkornak nincs nyilvánvaló hatása a daklataszvir farmakokinetikájára.

##### Gyermekek és serdülők

A daklataszvir farmakokinetikáját gyermekgyógyászati betegeknel nem vizsgálták.

##### Nem

A populációs farmakokinetikai analízis a daklataszvir látszólagos orális clearance-e (CL/F) esetén a nemi hovatartozást statisztikailag szignifikáns kovariánsnak találta, miszerint a nőbetegeknel kissé alacsonyabb a CL/F, de a daklataszvir-expozícióra gyakorolt hatás nagysága klinikailag nem jelentős.

##### Rassz

A klinikai vizsgálatokból származó adatok populációs farmakokinetikai analízise a rasszt (kategóriák: „egyéb” [olyan vizsgálati alanyok, akik nem fehér vagy fekete bőrűek, illetve ázsiaiak] és „fekete bőrűek”) a daklataszvir látszólagos orális clearance-ének (CL/F) és látszólagos eloszlási térfogatának (Vc/F) statisztikailag szignifikáns kovariánsként azonosította, ami kismértékben magasabb expozíciót



eredményez a fehér bőrű vizsgálati alanyokhoz képest, de a hatás daklataszvir-expozícióra gyakorolt nagysága klinikailag nem jelentős.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

#### Toxicológia

Állatokon végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a májra gyakorolt hatásokat (Kupffer-sejt hypertrophia/hyperplasia, mononuclearis sejt infiltrátumok és epevezeték-hyperplasia) és a mellékvesére gyakorolt hatásokat (a cytoplasma vacuolisatióban bekövetkezett változások és a mellékvesekéreg-hypertrophia/hyperplasia) figyelték meg a klinikai AUC expozícióhoz hasonló vagy annál valamivel magasabb expozíció mellett. Kutyaiban a csontvelő hypocellularis elváltozásait és az azzal összefüggő klinikai patológiai változásokat figyelték meg a klinikai AUC expozíció 9-szeresének megfelelő expozíció mellett. Ezeket a hatásokat embereknél nem figyelték meg.

#### Karcinogenitás és mutagenitás

A daklataszvir nem volt karcinogén egereknél vagy patkányoknál a klinikai AUC 8-szorosának és 4-szeresének megfelelő expozíciók mellett. Az *in vitro* mutagenesis (Ames) tesztekben, az aranyhőrsőg petefészeksejteken végzett emlős mutációs vizsgálatokban, valamint egy patkányokkal végzett, *in vivo* orális mikronukleusz-vizsgálatban nem észleltek mutagén vagy karcinogén aktivitásra utaló bizonyítékot.

#### Termékenység

A daklataszvirnek egyetlen vizsgált dózisban sem volt hatása a nőstény patkányok fertilitására. A legnagyobb AUC-érték a nem érintett nőstényeknél a klinikai AUC expozíció 18-szorosára volt. Hím patkányoknál a reprodukciós végpontokra gyakorolt hatások napi 200 mg/kg-os dózis mellett a prostata/vesicula seminalis tömegének csökkenésére, valamint a dysmorphiás spermiumok számának minimális emelkedésére korlátozódtak. Ugyanakkor egyik lelet sem érintette hátrányosan a fertilitást vagy a nemzett életképes embriók számát. Az ezzel a dózissal járó AUC a hímeknél a klinikai AUC expozíció 19-szerese volt.

#### Embrio-foetalis fejlődés

A daklataszvir patkányoknál és nyulaknál embriotoxikus és teratogén hatása a klinikai AUC expozíció 4-szeresének (patkányok) és 16-szorosának (nyulak) megfelelő expozíciók mellett. A fejlődési toxicitás részét képezte a megnövekedett embryofoetalis letalitás, a csökkent magzati testtömeg, valamint a magzati malformatiók, illetve variációk emelkedett előfordulási gyakorisága. Patkányoknál a malformatiók főként az agyat, a koponyát, a szemet, a fület, az orrot, az ajkak, a szájpadot és a végtagokat, nyulaknál pedig a bordákat és a szív-érrendszeri területet érintették. Az anyai toxicitást, köztük a mortalitást, abortuszt, klinikai mellékhatásokat, valamint csökkent testtömeget és táplálékfogyasztást figyelték meg mindkét faj esetében a klinikai AUC expozíció 25-szörösének (patkányoknál) és 71-szeresének (nyulaknál) megfelelő expozíciók esetén.

A pre- és posztnatális fejlődést patkányoknál értékelő vizsgálatban a klinikai AUC expozíció 2-szeresével járó, legfeljebb napi 50 mg/kg-os dózisonig nem volt sem anyai, sem fejlődési toxicitás. A legnagyobb dózis mellett (napi 100 mg/kg) az anyai toxicitások közé tartozott a mortalitás és a dystocia, a fejlődési toxicitások közé pedig az utódok peri- és neonatális időszakban észlelt, kismértékű életképesség-csökkenése, valamint a születési súly csökkenése, ami felnőttkorban is fennmaradt. Az ezzel a dózissal járó AUC a klinikai AUC expozíció 4-szerese volt.

#### Kiválasztódás az anyatejbe

Szoptató patkányoknál a daklataszvir az anyai plazmaszint 1,7-2-szeres koncentrációjában kiválasztódott az anyatejbe.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

#### Tablettamag

Vízmentes laktóz  
Mikrokristályos cellulóz  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Szilícium-dioxid (E551)  
Magnézium-sztearát

#### Tabletta filmbevonat

Hipromellóz  
Titán-dioxid (E171)  
Makrogol 400  
Indigókármin alumínium lakk (E132)  
Sárga vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

30 hónap

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Polivinilklorid/poli(klór-trifluor-etilén) (PVC/PCTFE) átlátszó buboréksomagolás/alumínium fedőfólia.

Kiszerelés: 28 filmtabletta adagonként perforált buboréksomagolásban.

Kiszerelés: 28 filmtabletta nem perforált, tapátáros buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T86  
Írország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/939/001

EU/1/14/939/002

EU/1/14/939/003

EU/1/14/939/004

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. augusztus 22.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

{ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZERELÉSÉÉRT FELELŐS GYÁRTÓ
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

## A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Loc. Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Olaszország

## B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

### • Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

### • Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A hepatocellularis carcinoma Daklinza alkalmazásával összefüggő kiújulásának elemzése céljából a MAH-nak - elfogadott protokoll alapján - prospektív biztonságossági vizsgálatot kell végeznie jól definiált betegcsoportból kiválasztott kohorsz adatainak felhasználásával, majd annak eredményeit be kell nyújtania. A vizsgálatot lezáró jelentést 2021. második negyedévéig kell benyújtani.	2023 2. negyedév

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A. CÍMKESZÖVEG**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ SZÖVEG

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Daklinza 30 mg filmtabletta  
daklataszvir

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg daklataszvir filmtablettánként (dihidroklorid formájában).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz  
További információkért lásd a betegájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 filmtabletta  
28 × 1 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T86  
Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/939/001 28 tabletta (naptáros csomagolás)  
EU/1/14/939/002 28 × 1 tabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Daklinza 30 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS SZÖVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daklinza 30 mg tableta  
daklataszvir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

BMS

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**NAPTÁROS BUBORÉKCSOMAGOLÁS (NEM PERFORÁLT) SZÖVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daklinza 30 mg tableta  
daklataszvir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő Kedd Szerda Csütörtök Péntek Szombat Vasárnap

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ SZÖVEG

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Daklinza 60 mg filmtabletta  
daklataszvir

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg daklataszvir filmtablettánként (dihidroklorid formájában).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz  
További információkért lásd a betegájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 filmtabletta  
28 × 1 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T86  
Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/939/003 28 tabletta (naptáros csomagolás)  
EU/1/14/939/004 28 × 1 tabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Daklinza 60 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLICSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS SZÖVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daklinza 60 mg tableta  
daklataszvir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

BMS

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**NAPTÁROS BUBORÉKCSOMAGOLÁS (NEM PERFORÁLT) SZÖVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daklinza 60 mg tableta  
daklataszvir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő Kedd Szerda Csütörtök Péntek Szombat Vasárnap

**B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt



## Betegájékoztató: Információk a beteg számára

**Daklinza 30 mg filmtabletta**

**Daklinza 60 mg filmtabletta**

daklataszvir

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Daklinza, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Daklinza szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Daklinza-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Daklinza-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### 1. Milyen típusú gyógyszer a Daklinza és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Daklinza-ban lévő hatóanyag a daklataszvir. A készítményt a hepatitisz C-ben (a hepatitisz C vírus okozta, májat érintő fertőző betegségben) szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák.

Ez a gyógyszer úgy hat, hogy megakadályozza a hepatitisz C vírus szaporodását, így az nem fertőz meg új sejteket. Ez csökkenti a szervezetében lévő hepatitisz C vírus mennyiségét, és idővel eltávolítja a vírust a vérből.

A Daklinza-t mindig a hepatitisz C fertőzés kezelésére szolgáló, egyéb gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni, és tilos önmagában alkalmazni.

Nagyon fontos, hogy azoknak a gyógyszereknek a betegájékoztatóját is elolvassa, amit a Daklinza-val együtt fog szedni. Ha bármilyen kérdése van a gyógyszereivel kapcsolatban, kérjük, kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

### 2. Tudnivalók a Daklinza szedése előtt

#### Ne szedje a Daklinza-t:

- ha allergiás a daklataszvirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi (szájon át vagy más olyan módon, amely az egész szervezetet érinti):
  - fenitoin, karbamazepin, oxkarbamazepin vagy fenobarbitál, amit az epilepsziás görcsrohamok kezelésére alkalmaznak,

- rifampicin, rifabutin vagy rifapentin, amelyek a tüdőgümőkór (tbc) kezelésére alkalmazott antibiotikumok,
- dexametazon, ami az allergiás és gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazott szteroid,
- a lyukaslevelű orbáncfűvet tartalmazó gyógyszerek (*Hypericum perforatum*, egy gyógynövénykészítmény).

Ezek a gyógyszerek csökkentik a Daklinza hatását, és azt eredményezhetik, hogy a kezelése nem lesz hatásos. Ha ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, azonnal szóljon kezelőorvosának.

Mivel a Daklinza-t mindig a hepatitisz C fertőzés kezelésére szolgáló, egyéb gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni, ezeknek a gyógyszereknek a betegtájékoztatójában is feltétlenül olvassa el a „Ne szedje” részt. Ha a betegtájékoztatóban található információk valamelyikében nem biztos, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Daklinza szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbiak bármelyike igaz Önre:

- ha jelenleg vagy az előző néhány hónap során amiodaron tartalmú gyógyszerrel szedett szabálytalan szívverésének kezelésére (kezelőorvosa fontolóra vehet alternatív kezelésként, ha szedte ezt a gyógyszert),
- jelenleg vagy korábban fennálló hepatitisz B vírus okozta fertőzés esetén, mivel kezelőorvosa ebben az esetben dönthet úgy, hogy fokozottabban ellenőrzi az Ön állapotát,
- májkárosodása van, ezért a mája nem működik megfelelően (dekompenzált májbetegség),
- cukorbeteg. A Daklinza szedésének elkezdését követően szükség lehet vércukorszintjének rendszeres ellenőrzésére és/vagy a cukorbetegsége szedett gyógyszerei módosítására. Néhány cukorbeteg alacsony vércukorszintet tapasztalt (hipoglikémia), olyan gyógyszerekkel történő kezelés elkezdése után, mint a Daklinza.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha szívproblémáira bármilyen gyógyszert szed, és kezelés közben az alábbiakat tapasztalja:

- légszomj;
- szédülékenység;
- szívdobogásérzés;
- ájulás.

### **Gyermekek és serdülők**

A Daklinza 18 évesnél fiatalabb betegek számára nem javasolt. A Daklinza-t gyermekeknél és serdülőknél még nem vizsgálták.

### **Egyéb gyógyszerek és a Daklinza**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért szükséges, mert a Daklinza befolyásolhatja más gyógyszerek hatásmódját. Ezenkívül egyes gyógyszerek hatással lehetnek a Daklinza hatásmódjára. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell a Daklinza dózist vagy Ön nem szedheti a Daklinza-t bizonyos gyógyszerekkel együtt.

Ne szedje a Daklinza-t, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- fenitoin, karbamazepin, oxkarbazepin vagy fenobarbitál, amit az epilepsziás görcsrohamok kezelésére alkalmaznak,
- rifampicin, rifabutin vagy rifapentin, a tüdőbaj (tbc) kezelésére alkalmazott antibiotikumok,
- dexametazon, egy az allergiás és gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazott szteroid,
- a lyukaslevelű orbáncfűvet tartalmazó gyógyszerek (*Hypericum perforatum*, egy gyógynövénykészítmény).

Ezek a gyógyszerek csökkentik a Daklinza hatását, így a kezelés hatástalanná válik. Ha ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét arról, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- amiodaron vagy digoxin (a szabálytalan szívverés kezelésére szolgál),
- atazanavir/ritonavir, atazanavir/kobicisztát, elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát kombinált tabletták, etravirin, nevirapin vagy efavirenz, amit a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak,
- boceprevir vagy telaprevir, amit a hepatitisz C-fertőzés kezelésére alkalmaznak,
- klaritromicin, telitromicin vagy eritromicin, ezeket a baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák,
- warfarin és egyéb, hasonló, K-vitamin antagonistáknak nevezett gyógyszerek, amelyeket a vér hígítására alkalmaznak. A kezelőorvosa növelheti a vérvizsgálatok gyakoriságát, hogy ellenőrizze, mennyire jól alvad az Ön vére.
- dabigatrán-etexilát, amit a vérrögképződés megelőzésére alkalmaznak,
- ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol vagy vorikonazol, amiket a gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmaznak,
- verapamil, diltiazem, nifedipin vagy amlodipin, a vérnyomás csökkentésére alkalmazzák,
- rozuvasztatin, atorvasztatin, fluvasztatin, szimvasztatin, pitavasztatin vagy pravasztatin, a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazzák,
- szájon át alkalmazott fogamzásgátlók.

A fenti gyógyszerek némelyikének alkalmazása esetén szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa módosítsa a Daklinza adagját.

### **Terhesség és fogamzásgátlás**

Mondja el kezelőorvosának, ha terhes, ha úgy véli, hogy terhes lehet, vagy ha terhességet tervez. Ha teherbe esik, hagyja abba a Daklinza szedését, és azonnal szóljon kezelőorvosának.

Ha Ön terhes, tilos Daklinza-t szednie!

Ha fennáll a lehetősége, hogy Ön teherbe eshet, akkor a Daklinza-kezelés alatt és azt követően 5 hétig alkalmazzon hatékony fogamzásgátlást!

A Daklinza-t időnként ribavirinnel együtt alkalmazzák. A ribavirin ártalmas lehet a születendő gyermekre nézve. Ezért nagyon fontos, hogy Ön (vagy az Ön partnere) ez alatt a kezelés alatt ne essen teherbe.

### **Szoptatás**

Nem ismert, hogy a Daklinza átjut-e az emberi anyatejbe. Ön nem szoptathat a Daklinza-kezelés alatt.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A betegek egy része szédülésről, koncentrációs nehézségekről és látási problémákról számolt be, miközben a Daklinza-t a hepatitisz C fertőzésük kezelésére alkalmazott más gyógyszerekkel együtt szedték. Ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyik kialakul Önnél, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen szerszámokat vagy gépeket.

### **A Daklinza laktózt tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra, például laktóza érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni a Daklinza-t.

### **A Daklinza nátriumot tartalmaz**

A Daklinza 90 mg-os maximális adagja kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz lényegében nátrium-mentes.

## **3. Hogyan kell szedni a Daklinza-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **Mennyi Daklinza-t kell szednie?**

A Daklinza javasolt adagja **naponta egyszer 60 mg**. A tablettát egészben nyelje le. Ne rágja szét, és ne törje össze a tablettát, mert nagyon kellemetlen az íze! A Daklinza bevehető étellel vagy anélkül is.

Bizonyos egyéb gyógyszerek kölcsönhatásba léphetnek a Daklinza-val, befolyásolva a Daklinza szintjét az Ön szervezetében. Ha ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy megváltoztatja a Daklinza napi adagját, biztosítva ezzel, hogy a kezelés biztonságos és hatásos legyen a Ön számára.

Mivel a Daklinza-t mindig a hepatitisz C fertőzés kezelésére szolgáló, egyéb gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni, kérjük, olvassa el ezeknek a gyógyszereknek a betegtájékoztatóját is. További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

#### **Mennyi ideig kell szedni a Daklinza-t?**

A Daklinza-t feltétlenül a kezelőorvosa által elrendelt ideig szedje.

A Daklinza-kezelés időtartama 12 hétig vagy 24 hétig fog tartani. A kezelés időtartama attól függ majd, hogy kapott-e korábban kezelést a hepatitisz C fertőzésére, hogy milyen állapotban van a mája, és hogy milyen egyéb gyógyszereket fog szedni a Daklinza-val együtt. Lehetséges, hogy a többi gyógyszerét eltérő ideig kell majd szednie.

#### **Ha az előírtnál több Daklinza-t vett be**

Ha véletlenül több Daklinza tablettát vett be, mint amit kezelőorvosa javasolt Önnek, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy kérjen tanácsot a legközelebbi kórháztól. Tartsa a tablettákat tartalmazó buboréksomagolást magánál, így könnyen elmondhatja, mit vett be.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Daklinza-t**

Fontos, hogy egyetlen adagot se felejtson el bevenni a gyógyszerből.

Ha kimarad egy adag:

- és azt a Daklinza szokásos beviteléhez képest 20 órán belül észreveszi, amilyen hamar csak lehet, be kell vennie a tablettát. Ezután a következő adagot a szokott időben vegye be.
- és azt a Daklinza szokásos beviteléhez képest 20 órával később észreveszi, várjon, és a következő adagot a szokásos időben vegye be. Ne alkalmazzon kétszeres adagot (két adagot, egymáshoz közeli időben bevéve).

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Daklinza szedését**

Fontos, hogy a teljes kezelési időtartam alatt folytassa a Daklinza szedését. Egyébként előfordulhat, hogy a gyógyszer nem hat a hepatitisz C vírus ellen. **Ne hagyja abba a Daklinza szedését, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.**

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amikor a Daklinza-t szofosbuvirral együtt alkalmazzák (ribarivin nélkül) az alábbi mellékhatásokról számoltak be.

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- fejfájás, fáradtság

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- alvászavar
- szédülés

- migrén
- hányinger, hasmenés, hasi fájdalom
- ízületi fájdalom, fájdalmas vagy érzékeny izmok, amit nem testmozgás idézett elő

Amikor a Daklinza-t szofosbuvirral és ribavirinnel együtt alkalmazzák, az alábbi mellékhatásokról számoltak be.

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- fejfájás, hányinger, fáradtság
- a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység)

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- csökkent étvágy
- alvászavar, ingerlékenység
- szédülés
- migrén
- légszomj, köhögés, orrdugulás
- hóhullám
- száraz bőr, szokatlan hajhullás vagy a haj elvékonyodása, bőrkiütés, viszketés
- hasmenés, hányás, hasi fájdalom, székrekedés, gyomorégés, fokozott gázképződés a gyomorban vagy a belekben
- szájszárazság
- ízületi fájdalom, fájdalmas vagy érzékeny izmok, amit nem testmozgás idézett elő

Amikor a Daklinza-t peginterferon alfával és ribavirinnel együtt alkalmazzák, a jelentett mellékhatások ugyanazok, mint amelyek ezeknek a gyógyszereknek a betegtájékoztatóiban vannak felsorolva. A leggyakoribb mellékhatások kerültek felsorolásra alább.

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- csökkent étvágy
- alvászavar
- fejfájás
- légszomj
- hányinger
- fáradtság
- influenzaszerű betegség, köhögés
- viszketés, száraz bőr, szokatlan hajhullás vagy hajritkulás, bőrkiütés
- hasmenés
- köhögés
- ízületi fájdalom, fájdalmas vagy érzékeny izmok, amit nem testmozgás idézett elő, szokatlan gyengeség
- ingerlékenység
- a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység), a fehérvérsejtek számának csökkenése

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti [az V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

#### **5. Hogyan kell a Daklinza-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Daklinza?

- A készítmény hatóanyaga a daklataszvir. 30 mg vagy 60 mg daklataszvir filmtablettánként (dihidroklorid formájában).
- Egyéb összetevők:
  - *Tablettamag*: vízmentes laktóz (lásd 2. pont), mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, szilícium-dioxid (E551) és magnézium-sztearát
  - *Filmbevonat*: hipromellóz, titán-dioxid (E171), makrogol 400, indigokarmín alumínium lakk (E132), sárga vas-oxid (E172)

### Milyen a Daklinza külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Daklinza 30 mg: a filmtabletta zöld, mindkét oldalán domború, ötszögletű tablettá, egyik oldalán „BMS”, a másik oldalán „213” mélynyomással.

Daklinza 60 mg: a filmtabletta világoszöld, mindkét oldalán domború, ötszögletű tablettá, egyik oldalán „BMS”, a másik oldalán „215” mélynyomással.

A Daklinza 30 mg és 60 mg filmtabletta 28 tablettát tartalmazó, nem perforált, naptáros buboréksomagolásban, valamint adagonként perforált buboréksomagolásban kapható.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bristol-Myers Squibb Pharma EFIC  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T86  
Írország

### Gyártó

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Loc. Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### Lietuva

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +370 52 369140

### България

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: + 359 800 12 400

### Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

### Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 (1) 9206 550

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +372 640 1030

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +371 67708347

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}.**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.